

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2011
14 septembre 2011

L'avis adopté par la commission le 14 septembre 2011
a fait l'objet d'une audition le 19 octobre 2011

EBIXA 10 mg, comprimé pelliculé
4 plaquettes de 14 comprimés (CIP : 359 553-1)
98 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 570 779-6)

EBIXA 20 mg, comprimé pelliculé
2 plaquettes de 14 comprimés (CIP : 387 403-0)
98 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 573 705-3)

EBIXA 5 mg/pression, solution buvable
1 flacon de 50 ml avec pompe doseuse (CIP : 359 556-0)

Laboratoire LUNDBECK SAS

Mémantine chlorhydrate
Code ATC : N06DX01

Liste I

Médicaments soumis à prescription médicale restreinte :
- médicaments soumis à une surveillance particulière pendant le traitement
- prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.

Date de l'AMM initiale (procédure européenne centralisée) : 15 mai 2002.
Date du rectificatif AMM pour l'extension d'indication au traitement des patients ayant une forme modérée de la maladie d'Alzheimer : 15 novembre 2005.

Motif de l'examen : réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale

Indications thérapeutiques :
«Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. »

Posologie : cf. RCP

La Commission de la transparence a réévalué l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. La réévaluation s'appuie sur les données contenues dans le rapport de la HAS (consultable sur http://www.has-sante.fr), ainsi que sur l'avis d'experts. Le rapport de la HAS a été rédigé à partir de l'ensemble des données de la littérature publiées jusqu'en mai 2011, le rapport du groupe PENTAG rédigé pour le compte du NICE et les données fournies par les laboratoires.

Pour EBIXA, les conclusions de la Commission de la transparence ont été modifiées par rapport aux avis du 20 juin 2007 : avis de réévaluation dans les formes modérément sévères à sévères et avis d'inscription (extension d'indication) dans les formes modérées et sont les suivantes :

Données pharmaco-épidémiologiques
(cf. rapport d'évaluation et annexe II)

Service médical rendu

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade. L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis à vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (apathie, agitation, agressivité, fugues, délires, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé.

Intérêt de santé publique rendu

Le fardeau de santé publique représenté par la MA est majeur compte tenu :

- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;

- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;

- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Dans la sous-population des sujets atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie (pour la mémantine), tout comme dans celle des sujets atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie (pour le IAChE), le fardeau reste majeur.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2008-2012).

Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un bénéfice faible des traitements sur la cognition, le fonctionnement global et sur les activités de la vie quotidienne des patients par rapport au placebo.

Néanmoins, l'impact rendu par ces médicaments dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :

- la question de la transposabilité des résultats d'efficacité se pose dans la mesure où les traitements n'ont été évalués que dans le cadre d'essais cliniques dont la durée était limitée le plus souvent à 6 mois et dans lesquels la présence d'un aidant était le plus souvent requise.

- les données sur les critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les traitements spécifiques de la MA n'est toujours pas démontré.

Alternatives à la prescription de la mémantine :

- Dans les formes modérées à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, les médicaments anticholinestérasiques (donépézil, galantamine et rivastigmine) représentent une alternative à la prescription de la mémantine.
- Seule la mémantine a une indication dans les formes sévères.
- Il n'existe pas d'autre médicament ayant une indication validée (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. D'autres interventions thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses peuvent être envisagées pour prendre en charge les patients. La prescription de psychotropes pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients. Elle doit être attentivement évaluée et limitée dans le temps.
- EBIXA, à visée symptomatique, est un traitement de 1ère intention ou de 2ème intention.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est jugé faible : la taille d'effet attendu est au mieux modeste (effet essentiellement sur les troubles cognitifs après 6 mois de traitement) et au prix du risque de survenue d'effets indésirables pouvant nécessiter l'arrêt du traitement (troubles digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques notamment) et d'interactions médicamenteuses.
- Les données de pharmaco épidémiologie concernant le bénéfice pour les patients en conditions réelles d'utilisation des traitements spécifiques de la MA sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable. Il serait donc souhaitable que des études de bonne qualité méthodologique soient menées en France chez les personnes atteintes de MA permettant de documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie, ainsi que les critères de santé publique (bénéfice pour le patient à moyen et long terme, impact sur l'organisation des soins, etc.).

Conclusion :

- Dans l'impossibilité d'identifier, *a priori*, les patients répondeurs et dans le souci de ne pas priver certains patients de l'éventuel bénéfice clinique faible observé à court terme avec les médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, le service médical rendu de EBIXA doit être considéré comme faible.

- En l'absence de donnée clinique à long terme, la poursuite du traitement par EBIXA au-delà de 6 mois doit faire l'objet d'une réévaluation attentive. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) et en l'absence d'effets indésirables graves et/ou altérant la qualité de vie, le traitement par EBIXA pourra être renouvelé 1 fois.

- La Commission propose que la poursuite du traitement au-delà de 1 an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue.

Amélioration du service médical rendu

La Commission de la transparence considère que EBIXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans le traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Cet avis se fonde sur les données cliniques disponibles d'efficacité montrant une taille d'effet au mieux modeste, établie à court terme principalement sur les troubles cognitifs, le risque de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses et sur le manque de données établissant un intérêt thérapeutique à long terme.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RAPPORT D'EVALUATION

19 octobre 2011
14 septembre 2011

Liste des spécialités concernées par la réévaluation :

INHIBITEURS DE L'ACETYLCHOLINESTERASE (IAChE)

A base de donépézil :
- ARICEPT 10mg comprimés orodispersibles
- ARICEPT 10mg comprimés pelliculés
- ARICEPT 5mg comprimés orodispersibles
- ARICEPT 5mg comprimés pelliculés

A base de rivastigmine :
- EXELON 1,5 mg gélule
- EXELON 2 mg/ml solution buvable
- EXELON 3 mg gélule
- EXELON 4,5 mg gélule
- EXELON 4,6mg/24h dispositif transdermique
- EXELON 6 mg gélule
- EXELON 9,5mg/24h dispositif transdermique

A base de galantamine :
- REMINYL 4 mg, comprimés pelliculés
- REMINYL 8 mg, comprimés pelliculés
- REMINYL 12 mg, comprimés pelliculés
- REMINYL 4 mg, comprimés pelliculés
- REMINYL 4 mg/ml, solution buvable
- REMINYL LP 8 mg, gélule
- REMINYL LP 16 mg, gélule
- REMINYL LP 24 mg, gélule

ANTAGONISTE DES RECEPTEURS DE LA N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

A base de mémantine :
- EBIXA 10mg comprimés pelliculés
- EBIXA 20 mg comprimés pelliculés
- EBIXA 5 mg/pression solution buvable, flacon avec pompe doseuse

Motif de l'examen : réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 2

1. CONTEXTE ET INTRODUCTION 3

    I. OBJET DE L'AUTO-SAISINE 3

    II. DESCRIPTION GENERALE 4

2. RECHERCHE DOCUMENTAIRE 14

    I. ANALYSE DES DONNEES IDENTIFIEES DANS LA LITTERATURE 14

    II. STRATEGIE ET RESULTATS DE LA RECHERCHE 14

    III. DOSSIERS DEPOSES PAR LES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES 14

3. DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE 15

    3.1. DONNEES D'EFFICACITE 15

4. EFFETS INDESIRABLES 32

5. DONNEES PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUES 64

6. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE 65

7. CONCLUSION 67

8. RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION 70

1. CONTEXTE ET INTRODUCTION

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.
Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.
Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.
Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

I. Objet de l'auto-saisine

La Commission de la transparence a réévalué les médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer en 2007 : elle avait alors considéré que leur SMR restait important et que leur ASMR était désormais considérée comme mineure (cf. tableau 2 des SMR et ASMR antérieurs) dans la prise en charge des malades.

La Commission de la transparence s'est autosaisie selon l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale dans le cadre d'une réévaluation pour rendre un avis sur l'efficacité et la tolérance des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer en monothérapie ou en association.

Cet avis se fonde sur les données récentes de la littérature et les dossiers déposés par les industriels concernés.

De plus, l'association France Alzheimer représentant les malades a également été informée et sollicitée au sujet de cette réévaluation pour apporter toute information susceptible de contribuer à l'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

La réévaluation concerne notamment :

- l'appréciation de la taille d'effet, donc de la pertinence clinique des effets mis en évidence dans les études sur les symptômes cognitifs et psycho-comportementaux de la maladie, le retentissement pour le patient dans ses activités de la vie quotidienne, l'impact sur la qualité de vie des patients et des aidants, l'entrée en institution, la mortalité,
- l'intérêt de santé publique rendu par ces médicaments depuis leur commercialisation au regard de la transposabilité des résultats des données cliniques retenues et d'un possible effet structurant de la prise en charge par les médicaments. En 2007, la Commission avait estimé que les médicaments « participaient comme outil thérapeutique à l'élaboration et à la mise en œuvre d'une prise en charge globale du patient. »
- leur place dans la stratégie thérapeutique,
- le profil de tolérance des médicaments,
- les données d'utilisation : bon usage des médicaments (conformité aux indications et posologies validées, usage hors AMM), coprescriptions.

Plusieurs questions avaient été soulevées lors de la précédente réévaluation de 2007 (elles sont mentionnées dans le document joint en annexe « Questions/réponses : quelle place pour les médicaments anti-Alzheimer dans la prise en charge des patients ? »). La Commission a étudié les données nouvelles afin de déterminer si elles pouvaient répondre à ces questions.

Les dimensions éthique, sociale, psychologique et médico-économique de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer n'entrent pas, en revanche, dans le champ de cette réévaluation.

II. Description générale

Seules sont considérées les spécialités remboursables (aux assurés sociaux et/ou aux Collectivités). La liste des spécialités réévaluées, les indications, posologies et principaux effets indésirables, mises en gardes et précautions d'emploi figurent dans le tableau 1.

Les conclusions de l'analyse des données cliniques retenues lors de la réévaluation de 2007 sont rappelées ainsi que les niveaux de SMR et d'ASMR attribués par la Commission.

Sont ensuite présentées et discutées les nouvelles données relatives à l'efficacité et aux effets indésirables, puis les conclusions de la Commission (SMR, ASMR, population cible, recommandations de prise en charge).

Nom / Prénom	Spécialité	Affiliation	DPI		
			Date	Intérêts majeurs	Autres intérêts
Dr LECOCQ Jean-Marc	Gériatre	63 490 SUGERES	Reçue le **21 avril 2011**	*absence de lien induisant un conflit d'intérêt majeur*	RAS
Dr NICOT Philippe	Médecin généraliste	87 350 PANAZOL	Reçue le **12 avril 2011**	*absence de lien induisant un conflit d'intérêt majeur*	RAS
Dr MINZ Michel	Neurologue libéral, Attaché des hôpitaux	Retraité	Reçue le **11 mai 2011**	*absence de lien induisant un conflit d'intérêt majeur*	UCB BIOGEN ALMIRAL Frais de déplacement Congres auditeur
Dr DEBLOIS Pierre	Interniste, gériatre	Centre Hospitalier Service EFN 95 500 GONESSE	Reçue le **4 mai 2011**	*absence de lien induisant un conflit d'intérêt majeur*	Syndrome d'apnée sommeil NOVICS VINCENT Investigateur non principal

II.1 Rappel des conditions de prescription actuelles de ces médicaments

LISTE I

- Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.
- Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gérontologie.
- Le RCP précise (posologie) que le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur.

II.2 Rappel des conclusions de la Commission de la transparence suite à la réévaluation de 2007

- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE), mémantine

SMR : « Malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par les spécialités ARICEPT/EXELON/REMINYL dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères et par la spécialité EBIXA dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes modérées à sévères reste important ».

ASMR : « La tacrine (COGNEX) n'étant plus commercialisée et sachant qu'elle a constitué en 1998 la référence pour l'attribution d'une ASMR au donépézil (ARICEPT) puis à la rivastigmine (EXELON), la Commission considère en 2007 que la définition de l'apport des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut se concevoir que dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie. La Commission considère que les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle de ces médicaments depuis leur commercialisation ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance. Les « ASMR » rendues par les quatre médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et réévalués, doivent donc être considérées comme identiques. Compte tenu de ces données, l'amélioration du service médical rendu par ARICEPT/EXELON/REMINYL dans le traitement des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer et d'EBIXA dans le traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer est mineure (ASMR de niveau IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie. »

II.3 Rappel des conditions actuelles de prise en charge

Pour les IAChE :

- ARICEPT, EXELON et REMINYL : Remboursé par la sécurité sociale à 65 % et pris en charge aux collectivités dans les indications de l'AMM (c'est-à-dire les formes légères à modérément sévères correspondent à des patients présentant un score > 10 au MMSE [Mini Mental Score Examination] et/ou un CDR [échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne] de niveau 1 ou 2). Collect.

Pour l'antagoniste des récepteurs NMDA :

- EBIXA : Remboursé par la sécurité sociale à 65 % et pris en charge aux collectivités dans les indications de l'AMM.

Tableau 1 :

Spécialité Lab. Exploitant	DCI - Voie d'administration	Indication(s) AMM (Dates des AMM)	Posologie
Médicaments de la même classe thérapeutique : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase			
ARICEPT - Comprimés pelliculés à 5 et 10 mg - Comprimés orodispersibles à 5 et 10 mg AMM selon procédure de reconnaissance mutuelle (rapporteur : Royaume-Uni). 1ère AMM le 3 septembre 1997 Lab. EISAI S.A.S	donépézil Voie orale	« Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. »[1] - CIP 3730609 (2006 rév 24.10.2007) comprimés orodispersibles 5 mg. - CIP 3730644 (2006 rév 24.10.2007) comprimés orodispersibles 10 mg. - CIP 3444909 (1997 rév 25.10.2007) comprimés pelliculés 5 mg. - CIP 3444950 (1997 rév 25.10.2007) comprimés pelliculés 10 mg. B/28 et B/50	Adulte, sujet âgé : le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (en prise unique). Aricept doit être administré par voie orale, le soir, avant le coucher. Le comprimé orodispersible doit être placé sur la langue pour permettre sa désintégration avant d'être avalé, avec ou sans eau, selon la préférence du patient. La posologie de 5 mg/jour sera maintenue pendant au moins 1 mois, durée nécessaire à l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. En fonction des résultats cliniques observés après 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, la dose d'Aricept pourra être augmentée à 10 mg/jour (en une prise par jour). La posologie quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. Les posologies supérieures à 10 mg/jour n'ont pas été étudiées dans les études cliniques. Le traitement d'entretien peut être poursuivi tant que le bénéfice existe pour le patient. En conséquence, le bénéfice clinique doit être réévalué de façon régulière. La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible. A l'arrêt du traitement, il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques produits par le donépézil.
EXELON - gélules à 1,5 ; 3 mg ; 4,5 et 6 mg - solution buvable à 2 mg/ml, flacon 50 ml Lab. NOVARTIS PHARMA SAS	rivastigmine Voie orale	« Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. » « Traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson idiopathique. »	Dose initiale : 1,5 mg deux fois par jour. Ajustement posologique : la dose initiale est de 1,5 mg deux fois par jour. Si cette posologie est bien tolérée pendant au moins deux semaines de traitement, elle peut être augmentée à 3 mg deux fois par jour. Une augmentation ultérieure de la dose à 4,5 mg deux fois par jour puis à 6 mg deux fois par jour sera envisagée, sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie après au moins deux semaines de traitement à chaque palier posologique. En cas de survenue d'effets indésirables (par exemple nausées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit), d'une perte de poids ou d'une aggravation des symptômes extrapyramidaux (par exemple tremblements) chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson au cours du traitement, ceux-ci peuvent régresser si l'on supprime une ou

[1] Le donépézil est indiqué aux Etats-Unis d'Amérique et au Canada au stade sévère de la maladie d'Alzheimer.

Spécialité Lab. Exploitant	DCI - Voie d'administration	Indication(s) AMM (Dates des AMM)	Posologie
		- CIP 3400934746840 (RCP rév 27.04.2010) 28 gélule à 1,5 mg. - CIP 3400934746901 (RCP rév 27.04.2010) 56 gélule à 1,5 mg. - CIP 3400934747151 (RCP rév 27.04.2010) 28 gélule à 3 mg. - CIP 3400934747212 (RCP rév 27.04.2010) 56 gélule à 3 mg. - CIP 3400934747441 (RCP rév 27.04.2010) 28 gélule à 4,5 mg. - CIP 3400934758508 (RCP rév 27.04.2010) 56 gélule à 4,5 mg. - CIP 3400934758737 (RCP rév 27.04.2010) 28 gélule à 6 mg. - CIP 3400934758966 (RCP rév 27.04.2010) 56 gélules à 6 mg. - CIP 3400936348929 (RCP rév 27.04.2010) solution buvable	plusieurs prises. En cas de persistance de ces effets indésirables, la posologie quotidienne devrait revenir temporairement à la posologie quotidienne antérieure bien tolérée, ou le traitement pourra être arrêté. Dose d'entretien : la dose efficace est de 3 à 6 mg deux fois par jour ; afin de garantir une efficacité thérapeutique maximale, il convient de maintenir les patients à leur dose maximale tolérée. La dose maximale quotidienne recommandée est de 6 mg deux fois par jour. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. Par conséquent, le bénéfice clinique de la rivastigmine doit être réévalué régulièrement, spécialement chez les patients traités par des doses inférieures à 3 mg deux fois par jour. Si, après 3 mois de traitement à la dose d'entretien, les symptômes liés à la démence du patient ne sont pas favorablement modifiés, le traitement devrait être arrêté. L'arrêt du traitement doit être aussi envisagé lorsqu'il est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique. La réponse individuelle à la rivastigmine ne peut être anticipée. Cependant, un effet supérieur du traitement a été observé chez les patients atteints d'une démence modérée associée à la maladie de Parkinson. De façon similaire, un effet plus important a été observé chez les patients avec hallucinations visuelles. L'effet du traitement n'a pas été étudié au-delà de 6 mois dans des études contrôlées versus placebo. Reprise du traitement : si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, il devra être repris à 1,5 mg 2 fois par jour. L'ajustement posologique doit ensuite être réalisé comme indiqué ci-dessus. Mode d'administration : la rivastigmine sera administrée en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment du repas. Exelon solution buvable et Exelon gélule sont interchangeables à doses égales. Gélules : elles doivent être avalées entières. Solution buvable : la quantité de solution prescrite sera prélevée dans le flacon en utilisant la seringue doseuse pour prises orales fournie. Exelon solution buvable peut être avalée directement à partir de la seringue.
EXELON dispositif transdermique	Voie transdermique	« Traitement symptomatique des formes légères à modérément	Dose initiale : le traitement doit être instauré avec 4,6 mg/24 h. Après un minimum de quatre semaines de traitement et si la posologie est bien

Spécialité Lab. Exploitant	DCI - Voie d'administration	Indication(s) AMM (Dates des AMM)	Posologie
Lab. Novartis Pharma SAS		sévères de la maladie d'Alzheimer. » CIP 3400938194791 (RCP rév 27.04.2010) 30 disp. 4,6 mg/24 h. CIP 3400938194913 (RCP rév 27.04.2010) 30 disp. 9,5 mg/24 h.	tolérée selon le médecin traitant, la dose doit être augmentée en utilisant 9,5 mg/24 h, qui est la dose efficace recommandée. Dose d'entretien : 9,5 mg/24 h est la dose d'entretien quotidienne recommandée, qui peut être poursuivie aussi longtemps qu'un bénéfice thérapeutique existe pour le patient. En cas de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux, le traitement doit être interrompu temporairement jusqu'à la résolution de ces effets indésirables. Le traitement par dispositif transdermique pourra être repris à la même dose si le traitement n'est interrompu que quelques jours. Dans le cas contraire, le traitement devra être repris avec 4,6 mg/24 h. Passage des gélules ou de la solution buvable aux dispositifs transdermiques : sur la base d'une exposition comparable entre la rivastigmine orale et transdermique, les patients traités par Exelon gélule ou solution buvable peuvent passer aux dispositifs transdermiques d'Exelon comme suit : - Un patient prenant une dose de 3 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h. Un patient prenant une dose de 6 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h. - Un patient à une dose stable et bien tolérée de 9 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h. Si la dose orale de 9 mg/jour n'est pas stable et bien tolérée, un passage aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h est recommandé. - Un patient prenant une dose de 12 mg/jour de rivastigmine orale peut passer aux dispositifs transdermiques 9,5 mg/24 h. Après un passage aux dispositifs transdermiques 4,6 mg/24 h, et si ceux-ci sont bien tolérés après un minimum de 4 semaines de traitement, la dose de 4,6 mg/24 h doit être augmentée à 9,5 mg/24 h qui est la dose efficace recommandée. Il est recommandé d'appliquer le premier dispositif transdermique le lendemain de la dernière dose orale. Mode d'administration : les dispositifs transdermiques doivent être appliqués une fois par jour sur une peau saine, propre et sèche, sans pilosité, sur le haut ou le bas du dos, le haut du bras ou la poitrine, à un endroit où il ne risque pas d'être décollé par des vêtements serrés. Du fait de la diminution de la biodisponibilité de la rivastigmine observée lorsque le dispositif transdermique est utilisé sur la cuisse ou l'abdomen, il n'est pas recommandé de l'appliquer sur ces régions du corps. Le dispositif transdermique ne doit pas être appliqué sur une zone cutanée présentant une rougeur, une irritation ou une coupure. Il faut éviter d'appliquer le dispositif sur la même zone cutanée pendant 14 jours afin de minimiser le

Spécialité Lab. Exploitant	DCI - Voie d'administration	Indication(s) AMM (Dates des AMM)	Posologie
			risque potentiel d'irritation cutanée. Le dispositif transdermique doit être pressé fermement jusqu'à ce que les bords adhèrent bien à la peau. Il peut être utilisé dans toutes les situations de la vie quotidienne, y compris les bains et par temps chaud. Le dispositif transdermique doit être remplacé par un nouveau après 24 heures. Le patient ne doit porter qu'un seul dispositif transdermique à la fois. Le dispositif transdermique ne doit pas être découpé. Les patients et les personnes aidantes doivent en être informés clairement.
REMINYL - comprimés à 4 mg, 8 et 12 mg - gélules LP à 8, 16 et 24 mg - solution buvable, flacon 100 ml Lab. JANSSEN CILAG	galantamine Voie orale	« Reminyl et Reminyl LP sont indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. » - CIP 3400935701756 (2000, RCP rév 16.12.2009) comprimé 4 mg. - CIP 3400935536853 (2000, RCP rév 16.12.2009) comprimé 8 mg. - CIP 3400935536914 (2000, RCP rév 16.12.2009) comprimé 12 mg. - CIP 3400935537225 (2000, RCP rév 16.12.2009) solution buvable - CIP 3400936759398 (2005, RCP rév 16.12.2009) gélule LP 8 mg. - CIP 3400936759510 (2005, RCP rév 16.12.2009) gélule LP 16 mg. - CIP 3400936759688 (2005, RCP rév 16.12.2009) gélule LP 24 mg.	Adultes, sujets âgés Administration : Reminyl doit être administré deux fois par jour, de préférence avec le petit déjeuner et le dîner. Reminyl LP gélule à libération prolongée doit être administré une fois par jour, le matin, de préférence avec de la nourriture. Les gélules doivent être avalées en entier avec une boisson. Elles ne doivent pas être mâchées ni écrasées. Un apport liquidien adéquat est nécessaire pendant le traitement. La posologie initiale recommandée est de 8 mg par jour (4 mg 2 fois/j pour Reminyl, ou 8 mg 1 fois/j pour Reminyl LP) pendant 4 semaines. Posologie d'entretien : la tolérance et la posologie de la galantamine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la galantamine et la tolérance du patient au traitement doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la galantamine. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsqu'il n'y a plus de preuve de l'effet thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. La posologie d'entretien initiale est de 16 mg par jour (8 mg 2 fois/j pour Reminyl, ou 16 mg/j pour Reminyl LP) et les patients doivent être maintenus à cette posologie pendant au moins 4 semaines. Une augmentation jusqu'à la posologie d'entretien de 24 mg par jour (12 mg 2 fois/j pour Reminyl, ou 24 mg/j pour Reminyl LP) sera envisagée sur une base individuelle après un bilan approprié incluant une évaluation du bénéfice clinique et de la tolérance. Chez les patients ne montrant pas d'augmentation de la réponse clinique à la posologie de 24 mg/j ou ressentant des signes d'intolérance à 24 mg/j, une réduction de la posologie à 16 mg/j devra être envisagée.

Spécialité Lab. Exploitant	DCI - Voie d'administration	Indication(s) AMM (Dates des AMM)	Posologie
			Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt brusque du traitement (par exemple en vue d'une intervention chirurgicale). Passage d'un traitement par Reminyl comprimé ou Reminyl solution buvable à un traitement par Reminyl LP gélule à libération prolongée : il est recommandé que la même posologie journalière de galantamine soit administrée aux patients. Les patients passant au traitement en 1 prise par jour doivent prendre la dernière prise de Reminyl comprimé ou solution buvable le soir et commencer Reminyl LP, gélule à libération prolongée, 1 prise par jour le lendemain matin.
Médicament de la même classe thérapeutique : Antagoniste des récepteurs NMDA			
EBIXA - comprimés à 10 mg et 20 mg - solution buvable, flacon 50 ml Lab. LUNDBECK SAS	mémantine Voie orale	« Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. » - CIP 3400935955319 (2002, RCP rév 25.10.2010) 56 cp à 10 mg. - CIP 3400957077969 (2006, RCP rév 25.10.2010) 98 × 1 cp à 10 mg. - CIP 3400938740301 (2008, RCP rév 25.10.2010) 28 cp à 20 mg. - CIP 3400957370534 (2008, RCP rév 25.10.2010) 98 × 1 cp à 20 mg. - CIP 3400935955609 (2002, RCP rév 25.10.2010) solution buvable	Ebixa doit être pris une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés pelliculés ou la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. La solution ne doit pas être versée ou pompée directement dans la bouche à partir du flacon ou de la pompe mais elle doit être dosée dans une cuillère ou dans un verre d'eau en utilisant la pompe. Adultes : Progression posologique : la dose maximale recommandée est de 20 mg par jour. Pour réduire le risque d'effets indésirables, cette dose est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines, en procédant comme suit : - Semaine 1 (jours 1-7) : le patient doit prendre la moitié d'un comprimé pelliculé de 10 mg ou 0,5 ml de solution (soit 5 mg, équivalant à 1 pression) par jour pendant 7 jours. - Semaine 2 (jours 8-14) : le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 10 mg ou 1 ml de solution (soit 10 mg, équivalant à 2 pressions) par jour pendant 7 jours. - Semaine 3 (jours 15-21) : le patient doit prendre un comprimé pelliculé et demi de 10 mg ou 1,5 ml de solution (soit 15 mg, équivalant à 3 pressions) par jour pendant 7 jours. - À partir de la semaine 4 : le patient doit prendre deux comprimés pelliculés de 10 mg (ou un comprimé pelliculé de 20 mg) ou 2 ml de solution (soit 20 mg, équivalant à 4 pressions) par jour. Dose d'entretien : la dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour. Personnes âgées : sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (2 comprimés de 10 mg ou 1 comprimé de 20 mg) ou de 2 ml de solution (équivalant à 4 pressions), comme décrit ci-dessus.

Administration des médicaments dans des conditions particulières

	Insuffisance rénale	Insuffisance hépatique	Contre-indications
ARICEPT	Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance du chlorhydrate de donépézil n'étant pas modifiée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.	En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, en raison d'une possible augmentation de l'exposition au donépézil, l'augmentation posologique devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle au produit. Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.	Hypersensibilité connue au chlorhydrate de donépézil, aux dérivés de la pipéridine ou à l'un des excipients du produit. L'utilisation de donépézil chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou souffrant d'autres types de démence ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple, déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée.
EXELON oral	En raison d'une augmentation de l'exposition au produit en cas d'insuffisance rénale modérée, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies.	En raison d'une augmentation de l'exposition au produit en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, les recommandations d'ajustement posologique en fonction de la tolérance individuelle doivent être étroitement suivies. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés.	Hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés des carbamates ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation. Insuffisance hépatique sévère, en l'absence de données dans cette population.
EXELON transcutanée	Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale		
REMINYL	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance à la créatinine > 9 ml/min.	Les concentrations plasmatiques de galantamine peuvent augmenter en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, sur la base d'un modèle pharmacocinétique, il est recommandé d'instaurer le traitement : - Reminyl : à la posologie de 4 mg une fois par jour, de préférence le matin, et ce, pendant au moins 1 semaine. Le traitement doit être ensuite poursuivi à la posologie de 4 mg 2 fois par jour pendant au moins 4 semaines. Chez ces patients, la posologie ne devra pas excéder 8 mg 2 fois par jour. - Reminyl LP : à la posologie de 1 gélule à	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. En l'absence de données sur l'utilisation de la galantamine dans l'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9) et dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 9 ml/min), la galantamine est contre-indiquée chez ces patients. Patients présentant à la fois une insuffisance hépatique et une

		libération prolongée à 8 mg une fois tous les deux jours, de préférence le matin, pendant 1 semaine. Les patients doivent ensuite prendre 8 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines. Chez ces patients, la posologie ne devra pas excéder 16 mg par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.	insuffisance rénale significatives.
EBIXA	Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg ou de 1 ml de solution (équivalant à 2 pressions). Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg ou de 1 ml de solution (équivalant à 2 pressions).	Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et Child-Pugh B), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'administration d'Ebixa n'est pas recommandée chez ce type de patients.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. + Mise en garde : Dans la majorité des essais cliniques, les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée étaient exclus. Par conséquent, les données disponibles sont limitées et les patients présentant ces pathologies doivent être étroitement surveillés.

2. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I. Analyse des données identifiées dans la littérature[2]

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.
Elle a porté sur la période de janvier 2007 à avril 2011. Une veille a été réalisée jusqu'en aout 2011.

Les sources suivantes ont été interrogées :
- pour la littérature francophone : la base de données de la Banque de Données en Santé Publique;
- pour la littérature internationale : les bases de données Medline.
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, règlementation… (Selon les thèmes).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés ainsi que par une recherche sur les sites Web des agences d'HTA (Heath Technology Assesment).

II. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque thème, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études (cf. Annexe).

L'Afssaps a également été sollicitée lors du Comité de coordination HAS/AFSSAPS/DGS et par courrier, notamment afin de cerner au mieux les informations relatives à la pharmacovigilance.

Nombre références identifiées : 469.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'annexe 3.

III. Dossiers déposés par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR et de l'ASMR des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

Les firmes ont été sollicitées par courrier en janvier 2011 pour cette réévaluation afin qu'elles déposent leurs dernières données.

[2] Recherche effectuée par M Aurélien DANCOISNE, documentaliste avec l'aide de Mme Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la direction de Mme Frédérique PAGES, responsable du service de documentation de la HAS. A METTRE AU DEBUT AVEC CEUX QUI ONT PARTICIPE AU TRAVAIL

3. DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

3.1. DONNEES D'EFFICACITE

Méthode d'analyse des données

Pour réévaluer l'intérêt clinique des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, la Commission a recherché les données permettant d'apprécier l'efficacité et les effets indésirables de ces médicaments et celles relatives aux résultats en conditions d'utilisation selon la pratique médicale actuelle. L'effet des médicaments sur la prise en charge (impact sur l'organisation des soins, intérêt pour les aidants) a aussi été recherché. Les données proviennent des laboratoires et d'une recherche documentaire.

Pour l'analyse des données d'efficacité, l'objectif a été d'évaluer le bénéfice clinique pour les patients : quantité d'effet sur les troubles de la cognition et sur les troubles du comportement, traduction de ces effets dans les activités de la vie quotidienne, impact sur la qualité de vie, impact sur la perte d'autonomie et la prise en charge (institutionnalisation retardée) et l'impact du point de vue des soignants et des aidants.

Cette analyse s'est fondée sur les données de plus haut niveau de preuve (méta-analyses, essais randomisés contrôlés, en double aveugle). Les autres études, trop exposées à biais ou soumis à une erreur statistique non contrôlée, n'ont pas été considérées : il s'agit des analyses post hoc et/ou des analyses de type exploratoire (analyses en sous-groupe, études de suivi sans bras de comparaison, études comparatives non randomisées).

Les revues de la littérature (non systématiques et discursives), les analyses groupées et les méta-analyses non actualisées ou non exhaustives n'ont donc pas été retenues pour l'analyse des données d'efficacité.

A l'issue du travail d'identification de la littérature et de choix des données correspondant aux critères exposés ci-dessus, il ressort que l'appréciation des données d'efficacité peut s'appuyer entre autres documents sur le rapport d'évaluation produit par le groupe d'évaluation des technologies de santé PenTAG (Peninsula Technology Assesment Group)[3] de l'université d'EXETER. Ce rapport a été utilisé pour l'actualisation de la recommandation du NICE datée de mars 2011[4]. Il s'agit d'une revue systématique de la littérature des études cliniques, méta-analyse de l'ensemble des données pertinentes disponibles (y compris ceux antérieurs à 2004). Ont été également pris en compte les documents fournis par les laboratoires commercialisant les médicaments et l'analyse de différentes sociétés savantes (Alzheimer's Society, Royal College of Psychiatrists, British Geriatrics Society), professionnels de santé et experts.

Dans la mesure où la réévaluation des données d'efficacité s'appuie sur les résultats du rapport PenTAG, une synthèse de ces principaux résultats d'efficacité est présentée (A1).
Sont présentés en **annexe 1** le rappel des conclusions de la Commission de la transparence lors de la réévaluation de 2007 et de celles de la précédente évaluation faite par le NICE en 2004[5] et un résumé détaillé du rapport PenTAG.

[3] Mary Bond, Gabriel Rogers, Jaime Peters, Rob Anderson, Martin Hoyle, Alec Miners, Tiffany Moxham, Sarah Davis, Praveen Thokala, Allan Wailoo, Mike Jeffreys, Chris Hyde. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of A111): a systematic review and economic model. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), University of Exeter. Date completed: June 18th 2010.
[4] Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer disease – Review of NICE technology appraisal guidance 217. Issue date: March 2011.
[5] Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. TA 111. 2004. Southampton, University of Southampton.

3.1.1 DONNEES VERSUS PLACEBO

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)

A. DONEPEZIL (ARICEPT)

A1. Synthèse des résultats du rapport PenTAG (NICE 2011)

- UN EFFET SUR LA COGNITION EN FAVEUR DU DONEPEZIL VERSUS PLACEBO, MAIS DE FAIBLE TAILLE ET A COURT TERME :

En 2004 : des effets en faveur du donépézil (14 études).

Quatre nouvelles études disponibles en faveur du donépézil (résultats jusqu'à 26 semaines).

Taille d'effet : la méta-analyse montre un effet significatif du donépézil par rapport au placebo ; cet effet est plus important à 24 semaines qu'à 12 semaines :

ADAS-Cog (0-70 points)
12 semaines (10 mg/j) WMD = - 1,97 (IC 95% : [-3,38 ; -0,56]), p = 0,006 ;
24 semaines (10 mg/j) WMD = - 2,90 (IC 95% : [-3,61 ; -2,18]), p <0,001.

MMSE (0-30 points)
12 semaines (10 mg/j) WMD = 1,17 (IC 95% : [0,88 ; 1,45]), p <0,001
24 semaines (5 mg/j et 10mg/j) WMD = 1,21 (IC 95% : [0,84 ; 1,57]), p <0,001

L'analyse groupée des 9 études disponibles conforte l'effet en faveur du donépézil par rapport au placebo : SMD = 0,40 (IC95% : 0,29 ; 0,50), p<0,001.

- UN EFFET SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE EN FAVEUR DU DONEPEZIL VERSUS PLACEBO, MAIS NON QUANTIFIABLE :

En 2004 : effet mal établi (8 études).

Une nouvelle étude en faveur du donépézil (de faible effectif, résultats à 12 semaines sur l'échelle ADL à la posologie de 5 mg/j).

L'analyse groupée est en faveur d'un effet supplémentaire du donépézil (tous dosages) versus placebo (SMD = 0,30 ; (IC 95% : [0,14 ; 0,45], p<0,001).

Taille d'effet : elle ne peut être estimée par la méta-analyse du fait de l'hétérogénéité des critères de jugement utilisés.

- PAS D'EFFET ETABLI DU DONEPEZIL SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

En 2004 : effet possible du donépézil versus placebo sur l'échelle NPI (4 études).

Il n'y a pas de nouvelle étude.

La méta-analyse ne montre pas d'avantage en faveur du donépézil (10 mg/j) versus placebo après 12 et 24 semaines sur l'échelle NPI.

Une étude comparative, non prise en compte dans le rapport PenTAG, a comparé l'efficacité de 10 mg/j de donépézil versus placebo pour traiter une agitation chez 272 patients ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer. L'agitation avait résisté préalablement à un traitement psychosocial. Aucune différence après 12 semaines de traitement entre donépézil et placebo n'a été observée pour les quatre échelles utilisées (CMAI, NI, NICDS, CGIC).

➢ UN EFFET EN FAVEUR DU DONEPEZIL VS PLACEBO SUR L'IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT :

En 2004 : effet possible, mal établi (7 études retenues, évaluation sur les échelles CGIC et CIBIC plus).

Une nouvelle étude en faveur du donépézil (faible effectif, échelle CDR mesurée à 12 semaines).

La méta-analyse montre la supériorité de 10 mg/j de donépézil par rapport au placebo :

Selon l'échelle CIBIC-Plus :
- à 12 semaines : WDM = - 0,38 (IC 95% : [-0,49 ; -0,26]), p <0,001
- à 24 semaines : WDM = - 0,43 (IC 95% : [-0,55, -0,31]), p <0,001.

Selon la méta-analyse sur l'échelle CDR :
- à 12 semaines WDM = - 0,26 (IC 95% : [-0,44 ; -0,09]), p <0,003
- à 24 semaines WMD = - 0,57 (IC 95% : [-0,85, -0,29]), p <0,001.

Un effet significatif du donépézil en comparaison au placebo est mis en évidence aussi selon l'analyse groupée des études prises en compte en 2004 à 24-26 semaines : SMD = 0,38 (IC 95% : [0,27 ; 0,48]), p<0,001.

➢ EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de nouvelle étude.

➢ EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.

➢ REDUCTION DE LA MORTALITE : non établie.

Conclusions	Réévaluation 2011 réf. : rapport PenTAG (NICE 2011)
Donepezil	Cinq nouvelles études randomisées versus placebo, de mauvaise qualité méthodologique et de durée limitée à 6 mois. Des effets ont été mis en évidence en faveur du donépézil versus placebo sur les troubles cognitifs et fonctionnels et sur l'impression clinique globale. Mais la taille de ces effets apparait faible ; leur pertinence clinique est discutable d'autant que la gestion des données manquantes tend à surestimer, dans certaines études, les résultats en faveur du donépézil. Il n'est pas établi que le donépézil améliore la qualité de vie des patients ou des aidants, ralentisse la progression de la maladie ou retarde l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi. La durée des études cliniques est limitée au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament.

B. GALANTAMINE (REMINYL)

B.1 Synthèse des résultats du rapport PenTAG (NICE 2011)

- UN EFFET SUR LA COGNITION EN FAVEUR DE LA GALANTAMINE VERSUS PLACEBO, MAIS DE FAIBLE TAILLE

En 2004 : un effet significatif dose-dépendant de la galantamine sur l'échelle ADAS-cog (six études).

Trois nouvelles études en faveur du donépézil (jusqu'à 26 semaines).

La méta-analyse montre un effet significatif de la galantamine (≤ 24 mg/j) par rapport au placebo sur l'ADAS-Cog :

- à 12-16 semaines : WMD = - 2,39 (IC 95% : [-2,80 ; -1,97]), p <0,001.
- à 21-26 semaines : WMD = - 2,96 (IC 95% : [-3,41 ; - 2,51]), p <0,001.

- UN EFFET SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE EN FAVEUR DE LA GALANTAMINE VERSUS PLACEBO:

En 2004, un effet significatif de la galantamine en comparaison au placebo sur l'échelle DAD (3 études, avec 24-32 mg/j de galantamine) et sur l'échelle ADSC-ADL (2 études, avec 16 mg/j et/ou 24 mg/j de galantamine).

Trois nouvelles études en faveur de la galantamine par rapport au placebo.

La méta-analyse montre un effet fonctionnel significatif de la galantamine (≤ 24 mg/j) par rapport au placebo :

ADCS-ADL :

- à 12-13 semaines : WMD = 1,39 (IC 95% : [0,59 ; 2,20]), p <0,001.
- à 21-26 semaines : WMD = 2,23 (IC 95% : [1,33 ; 3,14]), p <0,001.

DAD : à 21-26 semaines : WMD = 3,76 (IC 95% : [1,66 ; 5,86]), p <0,001.

L'analyse groupée à 21-26 semaines confirme également un effet supérieur de la galantamine (toutes posologies) par rapport au placebo : SMD=0,27 (IC95% : 0,18 ; 0,34), p<0.001.

- UN EFFET SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT EN FAVEUR DE LA GALANTAMINE VERSUS PLACEBO, MAIS DE FAIBLE TAILLE ET UNIQUEMENT A 21-26 SEMAINES :

En 2004, un effet significatif sur l'échelle NPI de 16 mg/j de galantamine en comparaison au placebo (3 études).

Dans une nouvelle étude, pas de différence significative sur l'échelle NPI à 26 semaines entre les bras galantamine et placebo.

La méta-analyse prenant en compte l'ensemble des résultats disponibles des études sur l'échelle NPI confirment un effet supérieur de la galantamine par rapport au placebo (tous dosages) à 21-26 semaines : WMD = - 1,46 (IC 95% : [- 2,59 ; - 0,34]), p = 0,012, mais pas à 13 semaines.

- UN EFFET SUR L'IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT EN FAVEUR DE LA GALANTAMINE VERSUS PLACEBO :

En 2004, des résultats incertains sur l'échelle CIBIC-Plus : un effet en faveur de la galantamine et davantage de patients « répondeurs » dans six études prises individuellement .mais pas de différence versus le placebo dans une méta-analyse de ces mêmes études.

Deux nouvelles études ont des résultats contradictoires sur l'échelle CIBIC plus, l'une est en faveur de la galantamine, l'autre pas.
La méta-analyse des études disponibles met en évidence un effet supérieur de la galantamine par rapport au placebo sur l'échelle CIBIC-plus à 26 semaines :
CIBIC-Plus : WDM = - 0,20, C95% : [- 0,30, - 0,09], p <0,001.

- EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée.

- EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.

- REDUCTION DE LA MORTALITE : non établi.

Conclusions	Réévaluation 2011 réf. : rapport PenTAG (NICE 2011)
Galantamine	Trois nouvelles études randomisées versus placebo, de faible qualité méthodologique et de durée limitée à 6 mois. Des effets en faveur de la galantamine versus placebo ont été mis en évidence sur les troubles cognitifs et fonctionnels. Les effets sur les troubles du comportement ou sur l'impression clinique globale sont mal établis. La pertinence clinique de ces effets reste discutable compte tenu de leur taille et sachant que la gestion des données manquantes (selon les méthodes LOCF ou OC) dans ces études a eu pour effet de surestimer les effets en faveur de la galantamine. Il n'est pas établi que la galantamine améliore la qualité de vie des patients ou des aidants, ralentisse la progression de la maladie et retarde l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi. La durée des études cliniques est limitée (jusqu'à 6 mois) au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament.

C. RIVASTIGMINE (EXELON)

C1. Synthèse des résultats du rapport PenTAG (NICE 2011)

- UN EFFET SUR LES TROUBLES COGNITIFS EN FAVEUR DE LA RIVASTIGMINE VERSUS PLACEBO, MAIS INCONSTANT ET DE TAILLE MODESTE

En 2004, des effets significatifs dose-dépendants de 6 -12 mg/j de rivastigmine (3 études) versus placebo à l'ADAS-cog et au MMSE (2 études sur 3).

Trois nouvelles études en faveur d'un effet dose-dépendant : plus marqué avec 12 mg/j qu'avec 6 mg/j de rivastigmine.

La méta-analyse montre un effet significatif de 12 mg/j de rivastigmine par rapport au placebo à l'ADAS-Cog et au MMSE à 24-26 semaines :

- ADAS-Cog : WMD = - 2,46, (IC 95% : [-3,37 ; -1,56]), p <0,001.

- MMSE : WMD = 1,02 (IC 95% :[0,63 ; 1,41]), p <0,001.

L'analyse groupée confirme également un effet supérieur de la rivastigmine par rapport au placebo : SMD = 0,28 (IC 95% : [0,14 ; 0,42]), p<0,001.

- UN EFFET SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE EN FAVEUR DE LA RIVASTIGMINE VERSUS PLACEBO

En 2004, un effet significatif de la rivastigmine en comparaison au placebo à l'échelle PDS (2 études).

Deux nouvelles études en faveur de la rivastigmine : à 12 semaines à l'échelle ADCS-ADL dans l'une et à 26 semaines à l'échelle PDS dans l'autre.

La méta-analyse à l'échelle PDS à 24-26 semaines montre un effet significatif de la rivastigmine par rapport au placebo : WMD = 3,10 (IC 95% : [1,81 ; 4,40]), p=0,001.

L'analyse groupée des résultats à 24-26 semaines confirme un effet supérieur de la rivastigmine par rapport au placebo : SMD = 0,21 (IC 95% : [0,12 ; 0,29]), p<0,001.

- PAS D'EFFET ETABLI SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

En 2004, aucun bénéfice en faveur de la rivastigmine par rapport au placebo n'avait été mis en évidence.

Deux nouvelles études aux résultats contradictoires : en faveur de la rivastigmine uniquement dans celle de faible effectif.

La méta-analyse n'est pas réalisable (hétérogénéité).

- UN EFFET SUR L'IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT EN FAVEUR DE LA RIVASTIGMINE VERSUS PLACEBO, MAIS INCONSTANT

En 2004, des effets significatifs de 6-12 mg/j de rivastigmine en comparaison au placebo aux échelles CIBIC plus (CIGIC (1 étude) et GDS (2 études).

Deux nouvelles études aux résultats contradictoires : en faveur de la rivastigmine dans l'une aux échelles CIBIC-plus et GDS mais pas dans l'autre.

La méta-analyse montre un effet significatif de la rivastigmine par rapport au placebo aux échelles CIBIC-plus et GDS à 26 semaines :

- CIBIC plus : WDM = - 0,42, (IC 95% : [- 0,55 ; - 0,29]), p <0,001.
- GDS : WDM = 0,20 (IC 95% : [0,12 ; 0,27]), p <0,001.

L'analyse groupée des résultats confirme un effet en faveur de la rivastigmine à 24-26 semaines de traitement : SMD = 0,23 (IC 95% : [0,16 ; 0,31]), p <0,001.

- EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée.

- EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.

- REDUCTION DE LA MORTALITE : non établi.

Conclusions	Réévaluation 2011 réf. : rapport PenTAG (NICE 2011)
Rivastigmine	Trois nouvelles études randomisées versus placebo, de qualité méthodologique variable et de durée limitée à 6 mois. Des effets significatifs en faveur de la rivastigmine versus placebo ont été mis en évidence sur les troubles cognitifs et fonctionnels. Mais la taille de ces effets apparait faible ; leur pertinence clinique est discutable d'autant que la gestion des données manquantes tend à surestimer dans certaines études les résultats en faveur de la rivastigmine. Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer clairement un effet significatif de la rivastigmine selon l'évaluation globale. Il n'est pas établi que la rivastigmine ait plus d'effet que le placebo sur les troubles du comportement (résultats contradictoires) ou qu'elle améliore la qualité de vie des patients ou des aidants, ralentisse la progression de la maladie et retarde l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi. Les patchs de rivastigmine délivrant 9,5 mg/j de rivastigmine ont été mieux tolérés et aussi efficace que la prise orale à raison de 12,5 mg/j. La durée des études cliniques est limitée au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament.

Antagoniste des récepteurs de la NMDA

D. MEMANTINE (EBIXA)

D.1 Synthèse des résultats du rapport PenTAG (NICE 2011)

➢ UN EFFET DISCUTABLE SUR LA COGNITION DE LA MEMANTINE VERSUS PLACEBO

En 2004, la méta-analyse de deux études en faveur d'un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo à l'échelle SIB mais pas au score MMSE.

La nouvelle étude a comporté six analyses à l'échelle SIB ; selon l'une d'entres elles (à 12 semaines) un effet significatif de la mémantine a été observé. Cet effet est mal établi par la répétition des mesures.

La méta-analyse de deux études montre un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo à l'échelle SIB à 12 semaines: WDM = 4,15 (IC 95% : [0,52, 7,78]), p = 0,025 mais pas après 24-28 semaines.

➢ UN EFFET TRES MAL ETABLI SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE DE LA MEMANTINE VERSUS PLACEBO

En 2004, la mémantine a eu un effet significatif par rapport au placebo à l'échelle ADCS-ADL dans deux études (dont l'une en bithérapie).

Dans la nouvelle étude, aucune différence n'a été mise en évidence entre les bras mémantine et placebo.

La méta-analyse de deux études à l'échelle ADCS-ADL ne montre pas d'effet significatif de la mémantine par rapport au placebo à 12 semaines. Une différence en faveur du bras mémantine à la limite de la significativité à 24-28 semaines est trouvée sachant que la gestion des données manquantes tend à favoriser la mémantine : WDM = 1,41 (IC 95% : [0,04 ; 2,78]), p = 0,044.

La méta-analyse à l'échelle FAST à 24-28 semaines montre un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo: WDM =- 0,34 (IC 95% : [-0,55, -0,13]), p = 0,002.

➢ PAS D'EFFET ETABLI SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

En 2004, des résultats contradictoires et difficilement interprétables.

Dans la nouvelle étude, aucune différence significative entre les bras mémantine et placebo aux échelles NPI et BGP à 24 semaines.

La méta-analyse ne montre pas d'effet significatif de la mémantine par rapport au placebo à l'échelle NPI à 24-28 semaines de traitement.

➢ UN EFFET MARGINAL SUR L'IMPRESSION GLOBALE DE CHANGEMENT DE LA MEMANTINE VERSUS PLACEBO

En 2004, la mémantine a eu plus d'effet que le placebo à l'échelle CIBIC-Plus) dans deux études, l'une en bithérapie, l'autre en monothérapie.

Dans la nouvelle étude, la mémantine n'a pas eu d'effet significatif par rapport au placebo à cette échelle à 24 semaines.

La méta-analyse montre un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo à cette échelle (24-28 semaines) : WDM = - 0,30 (IC 95% : [-0,47 ; -0,13]), p <0,001.

- EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : non établi.

- EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.

- REDUCTION DE LA MORTALITE : non établie.

Conclusions	Réévaluation 2011 réf. : rapport PenTAG (NICE 2011)
Mémantine	Une nouvelle étude randomisée versus placebo de qualité méthodologique discutable et d'une durée limitée à 24 semaines. Des effets marginaux sur les troubles cognitifs ont été mis en évidence en faveur de la mémantine versus placebo à 12 semaines, mais pas à 24 semaines. L'évaluation sur l'impression clinique globale est en faveur de la mémantine mais l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne n'est pas assuré. La taille des effets relevés apparait au mieux très modeste ; leur pertinence clinique est discutable d'autant que la gestion des données manquantes tend à surestimer dans certaines études les résultats en faveur de la mémantine. Il n'est pas établi que la mémantine ait un effet significatif sur les troubles du comportement, qu'elle améliore la qualité de vie des patients ou des aidants, ralentisse la progression de la maladie et retarde l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi. La durée des études cliniques est limitée au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament.

3.1.2 DONNEES VERSUS COMPARATEUR ACTIF (IAChE vs IAChE ou IAChE vs memantine)

A. IAChE vs IAChE

A.1 Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation du 20 juin 2007

Les données provenaient de quatre études comparatives randomisées :

Comparateurs	Nom de l'étude	Durée de l'étude	Conclusions (2007)
Donépézil vs rivastigmine	étude Wilkinson et al, 2002[6] étude Eisai DON-CH-98-001 étude DON vs RIV/Wilkinson	3 mois	Après une période de traitement de 3 mois, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux bras sur l'évolution des fonctions cognitives, critère secondaire d'évaluation de l'efficacité. L'interprétation de ce résultat doit tenir compte de la taille des effectifs compte tenu de la prévalence et de l'incidence de cette pathologie et de la durée d'évaluation qui a été courte au regard de la durée habituelle de la prise en charge. La question de l'extrapolation de ces résultats à une population plus large et pour une durée de traitement plus longue se pose. La conduite de l'étude « en ouvert » limite également son intérêt.
Donépézil vs galantamine	étude Jones et al, 2004[7] étude Eisai 407 étude DON vs GAL/Jones	3 mois	- Les quantités d'effet ne peuvent être appréciées au vu des ces résultats, sauf en termes de cognition à l'ADAS-Cog (critère secondaire). - Sur la cognition et à l'ADAS-Cog, près de 50% des patients sous donépézil et près de 70% des patients sous galantamine n'ont pas été améliorés sur le critère « amélioration d'au moins 4 points à l'ADAS-Cog» après 3 mois de traitement. Cette étude comparative d'une durée limitée à 3 mois a montré un indice de satisfaction/facilité d'emploi pour les médecins et les aidants plus important sous donépézil que sous galantamine. Cet effet est difficilement quantifiable. La subjectivité de ces mesures, obtenues en ouvert, doit aussi être prise en compte dans la lecture de ces résultats ; elle est de nature à en limiter la portée.

[6] Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Pract 2002;56(6):441-6.

[7] Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2004;19(1):58-67.

Donépézil vs rivastigmine	étude Bullock et al, 2005[8] étude EXCEED, Novartis DON vs RIV/Bullock	2 ans	Aucune différence sur l'évolution des fonctions cognitives (mesurée par le score SIB) n'a été mise en évidence entre la rivastigmine (3-12 mg/j) et le donépézil (5-10mg/j) chez des patients ayant une forme modérée à modérément sévère de la maladie (MMS entre 10 et 20) à l'issue d'une période de traitement de 2 ans. Le donépézil a été mieux toléré que la rivastigmine durant la phase de titration.
Donépézil vs galantamine	étude Wilcock et al, 2003[9]	52 semaines	Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre la galantamine et le donépézil après 13 mois de traitement dans la population des patients de cette étude. Cette étude a concerné un nombre limité de patients alors que la prévalence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer sont élevées. Le critère d'évaluation retenu n'était pas habituel.

Une seule étude (DON vs RIV/Bullock) a la qualité méthodologique suffisante. La méta-analyse de ces études n'a pas été effectuée, les données ne pouvant être agrégées du fait de leur hétérogénéité.

Une méta-analyse Cochrane des médicaments de la classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase[10] a confirmé l'efficacité des trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, en comparaison au placebo, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères (voire sévères), après une période de traitement de 6 mois à 1 an. L'amélioration observée a concerné surtout la cognition, avec des effets sur le comportement et un impact favorable sur les activités de la vie quotidienne. Ces effets ont été confirmés selon l'impression clinique globale des soignants. Aucun de ces effets n'a été important. Il n'a pas été possible d'identifier des patients répondeurs au traitement. Les données présentées ne permettent pas de penser que ces effets sont moindres chez les patients ayant une forme sévère, mais le niveau de preuve dans les formes sévères est beaucoup plus faible. Les mécanismes d'action de ces trois médicaments sont légèrement différents. Il n'est pas possible de conclure à une différence d'efficacité clinique entre eux sur la base des rares études disponibles.

A.2 Nouvelles données cliniques d'efficacité

Résumé du rapport PenTAG (NICE 2011)

Les études retenues[11,12,13] par le NICE en 2004 ont été prises en compte lors de la réévaluation de 2007 par la Commission.

[8] Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Curr Med Res Opin 2005; 21(8): 1317-27.

[9] Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Drugs Aging 2003;20(10):777-89.

[10] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 1.

[11] Fuschillo C, La PS, Campana F, Pinto A, De SL. Cognitive deficits in Alzheimer's disease: Treatment with acetylcholinesterase inhibitor agents. Archives of Gerontology and Geriatrics 2001; 33:151-158.

Depuis 2004, quatre nouvelles études cliniques randomisées ont été prises en compte par le NICE :

- étude Bullock et al, 2005[14] qui a comparé donépézil et rivastigmine a déjà été prise en compte lors de la réévaluation de 2007.
- étude Ancoli-Israel et al, 2005[15] a comparé l'effet sur le sommeil des aidants du donépézil et de la galantamine chez 63 patients après 8 semaines de traitement.
- étude ouverte Cumbo et al, 2005[16] a comparé les effets de la rivastigmine, de la galantamine et du donépézil sur les symptômes comportementaux et psychologiques après 18 mois de traitement.
- étude Norberg et al, 2009[17] n'a été prise en compte que ses données de tolérance.

Leur plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de leur validité interne sont présentés dans le rapport (cf. tableaux 33, 34). A noter que leur qualité méthodologique n'a pas été jugée bonne sauf pour l'étude Bullock et al, 2005 déjà prise en compte en 2007.

- EFFETS SUR LA COGNITION :

Seule l'étude Bullock et al rapporte des résultats sur la cognition : après 2 ans de suivi, pas de différence entre les bras donépézil et rivastigmine aux scores des échelles SIB et MMSE (cf. tableau 36). Les résultats de cette étude ne peuvent être groupés avec ceux des études précédentes qui sont d'une durée différente.

- RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

Seule l'étude Bullock et al rapporte des résultats: après 2 ans de traitement, l'effet sur ce critère a été meilleur dans le bras donépézil d'environ 2 points à l'échelle ADCL ADL que dans le bras rivastigmine selon l'analyse LOCF (cf. tableau 37). Les résultats de cette étude ne peuvent être groupés avec ceux des études précédentes qui sont d'une durée différente.

- EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

Aucune différence entre les bras donépézil et rivastigmine n'a été mis en évidence après 2 ans de traitement à l'échelle NPI dans l'étude Bullock et al ; les patients des deux bras ont décliné de manière similaire, en moyenne de 2 à 3 points (cf. tableau 38).

L'objectif principal de l'étude Cumbo et al concernait l'évaluation de l'efficacité des IAChE sur les troubles du comportement. Des résultats en faveur de la rivastigmine ont été notés notamment concernant la proportion de patients sans trouble du comportement après 18 mois de traitement. Cependant les méthodes statistiques mises en œuvre ne permettent pas

---

[12] Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FCV, Maud CM, Engelbrecht I, Hock C. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. International journal of clinical practice (Esher) 2002; 56(6):441-446.

[13] Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, Zhang R, Bahra R. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 2004; 19(1):58-67.

[14] Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Current Medical Research & Opinion 2005; 21(8):1317-1327.

[15] Ancoli-Israel S, Amatniek J, Ascher S, Sadik K, Ramaswamy K. Effects of galantamine versus donepezil on sleep in patients with mild to moderate Alzheimer disease and their caregivers: a double-blind, head-to-head, randomized pilot study. Alzheimer Disease & Associated Disorders 2005; 19(4):240-245.

[16] Cumbo E. Differential effects or rivastigmine, galantamine and donepezil on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: 18-month, randomized, open-label trial. Primary Care and Community Psychiatry 2005; 10(3):95-102.

[17] Nordberg A, rreh-Shori T, Peskind E, Soininen H, Mousavi M, Eagle G, Lane R. Different cholinesterase inhibitor effects on CSF cholinesterases in Alzheimer patients. Current Alzheimer Research 2009; 6(1):4-14.

d'apprécier de manière correcte le gain en termes de taille d'effet (cf. tableau 38). Les résultats de cette étude, tels que rapportés, ne peuvent être groupés avec ceux des études précédentes qui sont de plus d'une durée différente.

EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

L'évaluation globale a été faite en mesurant l'évolution des scores à l'échelle GDS dans l'étude Bullock et al. : (cf. tableau 38). Une détérioration supplémentaire de 0,1 point dans le bras donépézil a été observée. Selon la méthode de gestion des données manquantes utilisées (ITT LOCF, LOCF, OC), cette différence est statistiquement significative ou non.

Aucune différence entre les bras donépézil et galantamine n'a été mise en évidence à l'évaluation globale mesurée par l'échelle CIBIC dans l'étude Ancoli-Israle et al. Après 8 semaines de traitement, l'évaluation globale n'a pas été modifiée pour les patients recevant la galantamine ce qui n'a pas été le cas chez 13% de ceux recevant donépézil mais cette différence n'est pas statiquement significative (cf. tableau 38). Les résultats de ces études ne peuvent être groupés du fait de l'hétérogénéité des mesures et de leur durée différente.

- EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée.

Conclusion :

Une présentation des principaux résultats des études retenues a été faite en figure 51. Ces études n'apportent pas d'information supplémentaire par rapport à la précédente évaluation faite par le NICE en 2004.

Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité des IAChE sur la cognition, le retentissement sur les activités de la vie quotidienne, les troubles du comportement, selon l'impression clinique globale et sur la qualité de vie. On ne sait pas si les IAChE ralentissent la progression de la maladie et sont susceptibles de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

Autres données présentées par le laboratoire :

Dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, aucune nouvelle étude randomisée comparant deux IAChE n'a été présenté par le laboratoire.

Des méta-analyses et analyses groupées :

- celles utilisées par le NICE (mars 2011) sont décrites cf. ci-après.
- celle de la Cochrane[18] (quoique daté de 2009) n'est pas commentée, la recherche des données ayant été faite jusqu'au 13 septembre 2005.
- celle de Hansen et al, 2008[19] avait pour objectif de comparer l'efficacité du donépézil, de la galantamine et de la rivastigmine chez des patients à un stade de sévérité léger à sévère (hors AMM). La durée des 26 études retenues (dont la recherche a été faite jusqu'à juillet 2007) a varié de 3 à 6 mois. La méthode des comparaisons indirectes ajustées a été utilisée. Aucune différence entre les trois médicaments sur la cognition n'a été retrouvée. Le rapport PenTAG (NICE 2011) a également cherché à comparer de manière indirecte les médicaments et il a pu prendre en compte davantage de données puisque plus récent (recherche des données jusqu'à juin 2010).

[18] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

[19] Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Clinical Interventions in Aging 2008;3(2) 211-225.

- celle de Campbel et al, 2008[20] avait pour objectif de comparer l'efficacité du donépézil, de la galantamine et de la rivastigmine sur les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence mesurés à l'échelle NPI chez des patients à un stade de sévérité léger à sévère (hors AMM). La durée des 12 études randomisées versus placebo retenues (dont la recherche a été faite jusqu'à fin 2007) a varié de 3 à 12 mois. Cette revue systématique ne met pas de conclure à un effet des médicaments à cette échelle ; ils précisent ne pas être en mesure de déterminer si les différences observées (minimes) sont dues à l'effet des médicaments ou à une évolution différente de la maladie entre les deux groupes. Le rapport PenTAG (NICE 2011) a également cherché à comparer de manière indirecte les médicaments et il a pu prendre en compte davantage de données puisque plus récent (recherche des données jusqu'à juin 2010).

B. IAChE + mémantine versus IAChE

B.1 Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation du 20 juin 2007

Les données provenaient de deux études comparatives randomisées :

- l'étude MD-12 dont l'objectif était de comparer pendant 6 mois l'efficacité et la tolérance de la mémantine (EBIXA) à celles d'un placebo chez des patients ambulatoires ayant une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer (score MMSE compris entre 10 et 22) et traités par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
- l'étude MD-02 dont l'objectif était, chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer déjà traités par 5 à 10 mg/j de donépézil depuis au moins 3 mois, de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association donépézil + mémantine à celles de l'association donépézil + placebo.

Comparateurs	Nom de l'étude	Durée de l'étude	Objectif/ Conclusions (2007)
Mémantine/IAChE vs placebo/IAChE	étude MD-12	3 mois	Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes mémantine/IAChE et placebo/IAChE dans le domaine de la cognition (sur le score ADAS-Cog) et à l'évaluation globale (CIBIC-plus). Il en a été de même pour chacun des critères secondaires (score ADCS-ADL, score NPI, score MMSE). L'ajout de 20 mg/j de mémantine à un anticholinestérasique chez des patients à un stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer n'a pas été plus efficace qu'un placebo chez les patients de cette étude. Il n'est donc pas établi qu'une bithérapie associant la mémantine à un IAChE soit plus efficace qu'un traitement par un IAChE seul à ces stades de la maladie d'Alzheimer.

[20] Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, Howard R. Impact of cholinesterase inhibitors on behavorial and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. Clinical Interventions in Aging 2008;3(4) 719-728.

donépézil/mémantine vs donépézil/placebo	étude MD-02	3 mois	Dans le domaine cognitif : une différence sur le score SIB de 3,4 points (score SIB variant de 0 à 100 points) a été mise en évidence en faveur de l'association (mémantine + donépézil) (analyses concordantes en LOCF et OC), p < 0,001. La détérioration des activités de la vie quotidienne sur le score ADCS-ADL19 (score pouvant varier de 0 à 54) a été moindre sous donépézil + mémantine que sous donépézil + placebo (analyses concordantes en LOCF et OC) : -2,0 (0,50) versus – 3,4 (0,51), p = 0,03. La question de la pertinence clinique de cette différence (1,4 point sur une échelle à 54 points) se pose. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une plus grande efficacité de l'association mémantine 20 mg/j + donépézil 10 mg/j que de la monothérapie par 10 mg/j de donépézil dans les domaines cognitif, global et fonctionnel chez des malades ambulatoires et à l'issue de 6 mois de traitement. De nombreux critères d'efficacité ont été évalués (risque d'inflation du risque alpha). Les différences observées entre les deux groupes de patients ont une amplitude modeste : 3,4 points sur une échelle de 100 points pour la SIB par exemple. La durée d'évaluation a été limitée à 6 mois alors que la maladie évolue pendant plusieurs années. La tolérance de cette association a été bonne durant cette période. La question de la pertinence clinique d'une stratégie thérapeutique qui associerait ces deux médicaments (ou plus généralement un IAChE et la mémantine) se pose, tant du point de vue réglementaire que de sa pertinence. Le RCP des médicaments n'aborde pas la question des associations. Les résultats de cette étude, favorables à une bithérapie sont mis en avant par certains experts pour justifier sa prescription chez certains patients. La taille des effets observés a été modeste, malgré une action pharmacologique combinée des deux principes actifs. Une seule étude (concluante) a été réalisée à ce stade de sévérité de la maladie ; une étude réalisée avec cette même association a été non concluante, mais chez des sujets à un stade de sévérité moindre. Une nouvelle étude clinique serait donc utile pour confirmer (ou non) l'intérêt de cette (nouvelle) option thérapeutique possiblement utile à certains patients et pour mesurer son impact clinique à plus long terme, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi.

En 2007, la Commission avait considéré que certains patients (non repérables avant traitement) pouvaient tirer un bénéfice supplémentaire de l'association de la mémantine au donépézil en comparaison à un traitement par donépézil seul. La taille de l'effet est faible à modeste. Cette nouvelle option thérapeutique préconisée par certains experts (mais non validée formellement par l'AMM des deux médicaments) repose sur les résultats d'une seule étude clinique. Aucun bénéfice n'a été retiré par les patients inclus à un stade de sévérité moindre dans une autre étude comparative versus placebo (étude MD-12).

B.2 Nouvelles données cliniques d'efficacité

Données présentées par le laboratoire :

- Dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, aucune nouvelle étude randomisée n'a été présenté par le laboratoire.

Résumé du rapport PenTAG (NICE 2011) :

En 2004, le NICE avait tenu compte des résultats de l'étude Tariot et al[21], 2004. Les résultats d'une nouvelle étude Porsteinsson et al[22], 2008 sont disponibles. Son plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de sa validité interne sont présentés dans le rapport (cf. tableaux 43, 44 et 45).

➢ EFFETS SUR LA COGNITION :

Aucun bénéfice supplémentaire de l'association IAChE/mémantine versus IAChE/placebo n'a été mise en évidence dans la nouvelle étude qui rapporte des résultats à 24 semaines aux échelles MMSE et ADAS-cog (cf. tableau 46). Les résultats de cette étude ne peuvent être groupés avec ceux de l'étude Tariot et al, 2004 où la cognition avait été évaluée par l'échelle SIB.

➢ RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

Aucun bénéfice supplémentaire de l'association IAChE/mémantine versus IAChE/placebo n'a été mis en évidence également dans la nouvelle étude qui rapporte des résultats à l'échelle ADCS ADL à 24 semaines (cf. tableau 47). Les résultats de cette étude ne peuvent être groupés avec ceux de l'étude Tariot et al, 2004 ; différentes versions de l'échelle ADSC-ADL ayant été utilisée dans les deux études.

➢ EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

Aucun bénéfice supplémentaire de l'association IAChE/mémantine versus IAChE/placebo n'a été mis en évidence également dans la nouvelle étude qui rapporte des résultats à l'échelle NPI à 24 semaines (cf. tableau 48). Les méta-analyses des deux études à 12 semaines (figure 52) et à 24 semaines (figure 53) ne mettent pas en évidence un effet supérieur en faveur de l'association IAChE/mémantine.

➢ EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

Aucun bénéfice supplémentaire de l'association IAChE/mémantine versus IAChE/placebo n'a été mis en évidence également dans la nouvelle étude qui rapporte des résultats à l'échelle CIBIC plus à 24 semaines (cf. tableau 49). Les méta-analyses des deux études à 12 semaines (figure 54) et à 24 semaines (figure 54) ne mettent pas en évidence un effet supérieur en faveur de l'association IAChE/mémantine.

---

[21] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. Journal of the American Medical Association 2004; 291(3):317-324.

[22] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a chol
inesterase inhibitor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Current Alzheimer Research 2008; 5(1):83-89.

- EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée.

Conclusion :

Une présentation des principaux résultats de l'étude retenue a été faite en figure 55.

Les données des études comparatives randomisées ne démontrent l'intérêt d'associer la mémantine à un IAChE par rapport à une monothérapie par IAChE sur la cognition, le retentissement sur les activités de la vie quotidienne, les troubles du comportement, selon l'impression clinique globale et sur la qualité de vie.

4. EFFETS INDESIRABLES

Introduction

L'analyse des effets indésirables de cet avis se fonde sur le RCP des médicaments réévalués, sur les données des essais cliniques et sur les études observationnelles, retenues.

Le rapport PenTAG (NICE, mars 2011) reprend les données des essais randomisés, contrôlés. Les données provenant d'analyses groupées de ces études ou de méta-analyse(s) réalisée(s) avant celle du groupe PenTAG n'ont pas été prise en compte.

Du fait de leurs faibles effectifs, de leur durée le plus souvent limitée à 6 mois, seuls les effets indésirables fréquents ont été mis en évidence dans ces essais. Les effets indésirables peu fréquents ont donc été recherchés à partir des notifications spontanées, des analyses des bases de données de pharmacovigilance rapportées dans la littérature et les alertes de sécurité adressées aux professionnels de santé.

Un tableau récapitulatif des principaux effets indésirables des RCP de chaque médicament est présenté en préambule :

	ARICEPT Donepezil Date AMM 03/09/1997	EXELON Rivastigmine Date AMM 12/05/1998	REMINYL Galantamine Date AMM 06/10/2000
Mortalité	-M. Alzheimer : les données disponibles ne suggèrent pas d'augmentation de la mortalité (RCP[9]) -Démences vasculaires : on ne peut exclure une augmentation de la mortalité (RCP)	-Les données disponibles ne suggèrent aucune augmentation de la mortalité en comparaison au placebo -Aucune mention dans le RCP	-M d'Alzheimer : les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation de la mortalité -Troubles cognitifs légers : les données disponibles montrent une augmentation significative de la mortalité
EI gastro-intestinaux	-Très fréquents : diarrhée et nausées -Fréquents : vomissement et tr. abdominaux -Peu fréquents : hémorragies, ulcère	- très fréquents à fréquents : nausées, diarrhée, vomissement, dyspepsies, douleurs abdominales - peu fréquents à rare : ulcère -très rares : hémorragies, pancréatite -quelques cas de vomissement sévère ont été associés à une rupture de l'œsophage lors de progression posologique trop rapide	-très fréquents : nausées vomissement -fréquents : douleurs abdominale, épigastralgie, diarrhées, dyspepsie, gène gastrique, inconfort abdominal -peu fréquents : régurgitations
EI cardiovasculaires	-Risque accru de bradycardie avec survenue de syncopes, fractures et pose de stimulateurs cardiaques avec IAChE (effet dose dépendant sous donépézil). -Autre : tr du rythme : signal d'allongement de l'intervalle QT (cas rapportés sous donépézil), BAV, bloc sino-auriculaire	-rare : angine de poitrine -très rare : arythmie, par exemple bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie et hypertension -indéterminée : maladie du sinus -Risque accru de bradycardie avec survenue de syncopes, fractures et pose de stimulateurs cardiaques avec IAChE	-fréquents : bradycardie, hypertension -peu fréquents : extrasystoles supra ventriculaires, bloc auriculo-ventriculaires de 1er degré, bradycardie sinusale, palpitation, hypotension, bouffée congestive -Risque accru de bradycardie avec survenue de syncopes, fractures et pose de stimulateurs cardiaques avec IAChE
EI neuro-psychiatriques	-Très fréquents : céphalées -Fréquents : hallucinations, agitation, agressivité, vertiges et insomnie. « rêves anormaux et cauchemars » (inclusion dans le RCP en cours) -Autres : convulsions, syndromes extrapyramidaux	-très fréquents : vertige -fréquents à peu fréquents : agitation, confusion, anxiété, céphalée, dépression insomnie, somnolence, tremblements, syncope -rares convulsion -très rares syndromes extrapyramidaux -indéterminées : hallucination, agressivité, agitation	-fréquents : syncope, vertiges tremblements, céphalées, somnolence, léthargie, hallucinations, dépression -peu fréquents hallucinations visuelles et auditives, paresthésie, dysguesie, hypersomnie :

	ARICEPT Donepezil **Date AMM 03/09/1997**	**EXELON Rivastigmine** **Date AMM 12/05/1998**	**REMINYL Galantamine** **Date AMM 06/10/2000**
Interactions médicamenteuses	-IAChE + Antipsychotique : effets extrapyramidaux -IAChE + Médicaments à effet atropinique : aggravation paradoxale des troubles cognitifs -IAChE + médicament à effet bradycardisant -donépézil + inducteurs/inhibiteurs des isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P_{450}	-IAChE + Antipsychotique : effets extrapyramidaux -IAChE + Médicaments à effet atropinique : aggravation paradoxale des troubles cognitifs -IAChE + médicament à effet bradycardisant	IAChE + Antipsychotique : effets extrapyramidaux -IAChE + Médicaments à effet atropinique : aggravation paradoxale des troubles cognitifs -IAChE + médicament à effet bradycardisant
EI cutanées	Fréquent : rash, prurit	-fréquent : rash, hyperhidrose -rare rash -indéterminée : prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergiques A noter que ces effets indésirables sont plus spécifiques de la forme transdermique.	fréquents : hypersudation
Risque mésusages et de surdosages	Surdosage des IAChE peut entrainer une crise cholinergique (nausées sévères, vomissement, salivation, transpiration, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsion)	Surdosage des IAChE peut entrainer une crise cholinergique (nausées sévères, vomissement, salivation, transpiration, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsion) Avec la formulation dispositif transdermique : mésusage (oubli de retrait du dispositif transdermique précédent avant l'application) entrainant des risques de surdosage (nausées vomissement, diarrhée, hypertension, hallucination).	Surdosage des IAChE peut entrainer une crise cholinergique (nausées sévères, vomissement, salivation, transpiration, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsion)

	Mortalité	EI cardiovasculaires	EI neuro-psychiatrique
EBIXA Memantine **Date AMM 15-02-2001**	Pas de données spécifiques dans le RCP et la littérature	-fréquent : hypertension -peu fréquent : Insuffisance cardiaque (ajoutée au RCP en 2008) thrombose veineuse/thrombo embolisme -Bradycardie mentionné dans le RCP USA et non RCP européen	-Fréquent : somnolence, sensation vertigineuse, céphalée -peu fréquent confusion, hallucination, trouble de la marche -très rare convulsions -fréquence indéterminée réactions psychotiques
	EI gastro-intestinaux	**interactions médicamenteuses**	**mésusage et surdosage**
	-fréquent : constipation -peu fréquent : vomissement -fréquence indéterminée : pancréatite, (cas isolée)	-Mémantine+ agoniste dopaminergiques /anticholinergique → augmentation de la L Dopa* -Mémantine+neuroleptiques→ Diminution de l'effet des neuroleptiques -Mémantine+ cimétidine, ranitidine, quinidine nicotine (fumeurs)→ Surdosage (théorique) de mémantine -Mémantine + hydrochlorothiazide → diminution de hydrochlorothiazide -Mémantine + warfarine → Cas isolés d'augmentation de l'INR	Surdosage de la mémantine associée avec des symptômes de faiblesse, fatigue, diarrhée, confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination, troubles de la marche Lors du changement récent de conditionnement de la solution buvable de mémantine, cas de mésusage entrainant des surdosages

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE)

A- DONEPEZIL (ARICEPT)

DONEPEZIL a eu son autorisation de mise sur le marché le 03/09/1997. Les effets indésirables sont à mettre en regard avec des données d'exposition du produit. Pour ARICEPT, les données d'exposition cumulées, depuis la commercialisation du produit ont été estimées par le laboratoire au 25 novembre 2010 à 18 millions de patients-année.

Conclusions de l'évaluation de 2007

L'incidence des effets indésirables était faible sous donépézil en comparaison au placebo. Le profil de tolérance du donépézil est apparu meilleur à la posologie de 5 mg/j qu'à celle de 10 mg/j. Le donépézil expose principalement à la survenue de troubles digestifs pouvant conduire à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et listés dans le RCP étaient d'ordre infectieux (rhume), métabolique (anorexie), neuropsychiatrique (hallucinations, agitation, agressivité, syncope, vertige, insomnie), gastro-intestinal (diarrhée, vomissements, nausées, troubles abdominaux), dermatologiques (rash, prurit), musculo-squelettique (crampes), urogénital (incontinence urinaire), généraux (céphalées, fatigue, douleurs), et traumatique (accidents). Il était précisé que « les troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhée sont des troubles attendus du fait de l'effet cholinergique du donépézil. Les troubles neurologiques et psychiatriques notifiés tels que l'agitation ou l'agressivité et les symptômes neurologiques comme les convulsions se rencontrent au cours de l'évolution de la maladie. Dans la plupart des cas, il est difficile de différencier les effets liés au produit de ceux liés à l'évolution de cette maladie. »

Nouvelles données

➢ DONNEES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES

- Rapport PenTAG (NICE, mars 2011): pas de changement par rapport à l'évaluation faite en 2004.
- Une revue systématique d'études non randomisées a comparé l'innocuité et la tolérance des IAChE (donépézil, rivastigmine et galantamine) entre eux dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) d'intensité légère à modérée. Les données ont été recherchées en 2008 à partir des bases de données électroniques (Cochrane Library, Medline, EMBASE) ainsi que par une recherche bibliographique manuelle. Sur 2 599 références, 12 ont été retenues dont un abstract : 6 analyses rétrospectives et 6 études de cohortes prospectives. Les données rapportées, non exhaustives et sur de faibles effectifs, en particulier pour la galantamine et la rivastigmine, ne permettent pas de tirer de conclusion sur la comparaison des effets indésirables des IAChE entre eux. A noter que deux des trois auteurs de cette publication avaient un conflit d'intérêt majeur.

➢ DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

- Une évaluation de la tolérance des médicaments de la maladie d'Alzheimer a été effectuée sur la base des notifications reçues par quatre centres de pharmacovigilance du Nord-ouest de la France23 depuis leur date de commercialisation jusqu'au 23 mars 2006. Soixante et onze (71) observations d'effets indésirables ont été analysées. Les effets indésirables notifiés ont été évaluées graves dans plus de la moitié des cas et ont concerné pour 1/3 la fonction cardiaque et pour 1/3 le système nerveux central.

[23] De La Gastine B, Mosquet B, Coquerel A. Evaluation de la tolérance des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer : analyse des notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance du Nord Ouest de la France. Rev Geriatr. 2007;32(8) :575-584.

- Une évaluation des effets indésirables neurologiques, cardiaques et gastro-intestinaux des IAChE a été réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance australienne (ADRAC : Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee) au 31 mai 2007[24]. Cette évaluation fait état de troubles cardiovasculaires (bradycardie, syncope, hypotension, blocs auriculo-ventriculaires, arythmies, infarctus du myocarde), neurologiques (vertiges, confusion, délire) et gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissement) sous IAChE.

Au total ont été notifiés : 111 cas sous galantamine, 304 sous donepezil et 85 cas sous rivastigmine. Parmi eux, 5 ont été d'évolution fatale sous galantamine, 11 sous donépézil et 3 sous rivastigmine. Le nombre de cas rapportés au nombre de prescriptions a été plus faible sous donepezil (25,9 cas pour 100 000 prescriptions) que sous galantamine (52,3 cas pour 100 000 prescriptions et sous rivastigmine 57,1 cas pour 100 000 prescriptions).

- Les notifications spontanées graves enregistrées dans la base nationale française de pharmacovigilance sur une période 6 ans sous donépézil et mémantine ont été analysées en 2010[25]. 222 cas ont été rapportés sous donépézil et 95 cas sous mémantine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le donépézil ou avec la mémantine ont été la bradycardie (10% et 7%), une faiblesse (5% et 6%) et des convulsions (4% et 3%).
- L'objectif principal de l'étude PEIMA[26] (Afssaps) était d'évaluer la prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les objectifs secondaires étaient d'identifier le médicament en cause et d'évaluer la gravité et le caractère évitable des effets indésirables.

Méthodologie : étude transversale un jour donné, multicentrique, réalisée par les 31 centres français de pharmacovigilance entre le 15 février et le 15 mai 2010 en France métropolitaine, au sein de structures d'accueil suivantes : consultations « Mémoire », établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatrique (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de soins de longue durée gériatriques (USLDG). Le critère principal d'évaluation a été « l'existence d'un effet indésirable médicamenteux chez un malade depuis au moins 24 heures, quelles qu'en soit sa gravité, sa date de survenue ou sa nature du médicament. »

Résultats : Un total de 1 332 patients (919 femmes, 69,0% et 413 hommes, 31,0%) atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté a été inclus en 3 mois, 61,3% des patients déments inclus souffraient d'une maladie d'Alzheimer. L'âge moyen des patients a été de 82,0 ± 8,0 ans [46-108] ; 681 (51,1%) vivaient à domicile dont 30,1% seuls, 651 (48,9%) en institution dont 514 (38,6%) en EHPAD et 137 (10,2%) en USLDG. La majorité des patients (1 272/1 332) avaient des comorbidités, 66,1% avec un index moyen de comorbidités de Charlson de 2,0 ± 1,4 [0-7]. Les pathologies associées les plus fréquentes ont été : HTA (12,6%), insuffisance rénale modérée à sévère (12,8%), diabète sucré (9,4%), dépression (6,4%) et arythmie cardiaque (5,3%). Les patients consommaient en moyenne 6,3 ± 3,1 médicaments (pour la démence ou non). Plus des 2/3 d'entre eux étaient à un stade modéré à sévère de démence, la démence évoluant depuis moins de 5 ans pour 78,7%.

Sur les 1 332 patients, 884 (66,4%) recevaient un médicament de la maladie d'Alzheimer, 701 était traités en monothérapie (199 sous donépézil, 128 sous galantamine, 182 sous rivastigmine et 190 sous mémantine) et 183 en bithérapie (76 sous donépézil + mémantine, 57 sous rivastigmine + mémantine, 49 sous galantamine + mémantine et 1 sous donépézil + rivastigmine).

[24] Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. Ann Pharmacother 2008; 42:278-83. (Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee)
[25] Babai S et AL.Comparison of adverse drug reactions with donepezil versus memantine: Analysis of the French pharmacovigilance database",Thérapie, Mai-Juin 2010.
[26] Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV). Etude PEIMA. Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. Rapport final. 2011.

Le comité d'évaluation a retenu 69 effets indésirables chez 67 patients sur les 1 332 inclus :
- La prévalence de survenue d'au moins un effet indésirable a été estimée à 5,03% (IC 95% : [3,86 - 6,20]). Il n'y a eu pas de différence entre les patients résidants à domicile et ceux en institution.
- Les effets indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (23,2%) et du système nerveux (17,4%).
- 31,9% (22/69) des effets indésirables ont été considérés comme graves et ont concerné 21 patients sur 67 (31,3%) : troubles de la pression artérielle, chutes, hématomes et conséquences d'un surdosage médicamenteux.
- 47,8% des effets indésirables ont été jugés évitables (sur 60% de dossiers évaluables).
- Les médicaments le plus souvent en cause ont été les médicaments de la maladie d'Alzheimer (28,9%) et les psychotropes 26,4%.
- Les médicaments de la démence ont été souvent impliqués dans des problèmes digestifs et neurologiques.
- La rivastigmine en application cutanée (patch) a été souvent impliquée dans des problèmes de tolérance cutanée locale.
- 13 interactions médicamenteuses pharmacodynamiques dont 9 jugées graves ont été notifiées.

Commentaires :
- sous-estimation probable de la prévalence des effets indésirables du fait de l'incapacité des patients à les verbaliser ou à se les rappeler et de la difficulté de les distinguer de l'évolution naturelle de la maladie.
- représentativité des patients : seuls les patients pris en charge dans des centres spécialisés ont été inclus.
- Une analyse complémentaire par l'Afssaps est prévue fin 2011.

A travers de ces données générales, on peut constater que les effets gastro-intestinaux, cardiovasculaires et neuropsychiatriques sont les plus souvent rapportés.
Dans la mesure où ces médicaments s'adressent à des patients souvent polymédiqués, le risque d'interaction médicamenteuse sera aussi discuté.

➢ MORTALITE
- Maladie d'Alzheimer : Les études disponibles ne suggèrent pas d'augmentation de la mortalité sous Donepezil.
- Démences vasculaires (indication non approuvée en Europe) : le RCP mentionne depuis avril 2007 dans les démences vasculaires (indication non approuvée en Europe) : « Au cours des études menées dans la démence vasculaire : trois études cliniques d'une durée de six mois ont été menées chez des patients répondant aux critères NINDS-AIREN de démence vasculaire probable ou possible. Les critères NINDS-AIREN sont conçus pour identifier les patients dont la démence serait uniquement liée à des causes vasculaires et exclure les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. Dans la première étude, le taux de mortalité était de 2/198 (1,0%) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg/j, 5/206 (2,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et 7/199 (3,5%) sous placebo. Dans la deuxième étude, les taux de mortalité étaient de 4/208 (1,9 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, 3/215 (1,4 %) sous chlorhydrate donépézil 10 mg et 1/193 (0,5 %) sous placebo. Dans la troisième étude, les taux de mortalité étaient de 11/648 (1,7 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg et 0/326 (0 %) sous placebo. Le taux de mortalité dans les trois études réunies était plus élevé dans le groupe donépézil (1,7 %) que dans le groupe placebo (1,1 %); cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Il apparaît que la majorité des décès chez les patients recevant soit le donépézil soit le placebo résultaient de causes vasculaires diverses, ce qui était prévisible dans cette population âgée souffrant de pathologies vasculaires préexistantes. Une analyse de tous

les événements vasculaires graves ayant ou non entraîné un décès n'a pas montré de différence sur leur taux de survenue entre le groupe donépézil et le groupe placebo. Dans des études menées avec le chlorhydrate de donépézil dans la maladie d'Alzheimer d'une part (n = 4 146) et dans l'ensemble des démences, y compris les démences vasculaires d'autre part (n total = 6 888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était plus élevé que dans les groupes donépézil. »

Données non prises en compte :

– Une étude rétrospective[27] cas-témoin nichée dans une cohorte avait pour objectif d'évaluer si le donépézil diminuait la mortalité chez les patients institutionnalisés atteints de la maladie d'Alzheimer de six états nord-américains. Ces patients ont été inclus à partir d'une base de données épidémiologique de personnes âgées de plus de 65 ans entre 1998 et 2000. Une association entre moindre mortalité et prise de 5 mg/j de donépézil a été observée par rapport aux non-utilisateurs (RR = 0,87 IC95% : 0,80 : 0,93), après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, la prise d'antipsychotique, le stade de sévérité et les comorbidités. La force du lien est faible et la causalité de cette relation n'est pas établie (autres facteurs de confusion non pris en compte).

– Une étude de cohorte rétrospective espagnole28 a été réalisée en 2009 afin de comparer les taux de mortalité sous galantamine et sous donépézil chez des patients traités pour maladie d'Alzheimer et pris en charge par seul centre de mémoire. Les données de 404 patients entre novembre 2001 et janvier 2005 ont été examinées. Parmi les patients ayant poursuivi le traitement après les 15 premiers jours (86,5%), 18,5% l'ont arrêté après une durée moyenne de 13,4 mois à la posologie moyenne de 7,5 mg/j pour le donépézil et de 14,3 mg/j pour la galantamine. La durée moyenne du traitement chez les patients n'ayant pas interrompu le traitement a été de 25,4 mois avec une dose moyenne de 8,1 mg/j de donépézil et de 20,0 mg/j de galantamine. Le taux global de mortalité a été de 13,1% (IC95% : 9,3 ; 16,9) : 10,5% (IC95% : 6,7 ; 14,4) chez les patients ayant poursuivi leur traitement et de 24,6% (IC95% : 13,0 – 36,2) chez ceux l'ayant arrêté. Aucune différence de mortalité n'a été observée entre les patients traités par donépézil ou galantamine (13,7% vs 12,2%, p = 0,75). Le faible effectif de cette étude, la non représentativité des patients (un seul centre) et la non prise en compte des facteurs de confusion ne permettent pas de tirer de conclusion.

– Le CRPV d'Angers a fait état des résultats d'une recherche des cas d'effets indésirables les plus graves notifiés dans la base de pharmacovigilance française sous IAChE et mémantine. Ce travail n'a fait l'objet que d'une publication sous forme de poster en 200629. La recherche a identifié 52 cas engageant le pronostic vital ou de décès imputés à des médicaments de la maladie d'Alzheimer : 21 cas concernaient la fonction cardiaque, 13 le système nerveux central. Les médicaments ont été le donépézil dans 20 cas, la rivastigmine dans 13 cas, la galantamine dans 9 cas et la mémantine dans 10 cas. La présentation de ces données, trop succincte, ne peut faire l'objet d'une analyse.

- Une étude observationnelle prospective nord-américaine30 avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un IAChE ou de la mémantine sur la mortalité et le délai d'entrée en institution. Les données de 943 patients ayant une MA probable ont été examinés sur la période

[27] Gasper M.et al. Is donepezil therapy associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia? Am J Geriatr Pharmacother 2005; 3[1]:1-7.
[28] Lopez OL et al Comparative analysis of mortality in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil or galantamine. Age and Ageing 2006 35; [4]: 365-371.
[29] Bruhat C, Laine-Cessac P, Lagarce L, Diquet B. Specific dementia treatment: about life-threatening adverse effects from the French Pharmacovigilance System database. Fundamental & Clinical Pharmacology 20 (2006) 145–234 – Poster n°272 of 10th Annual meeting of French Society of Pharmacology, 73rd Annual meeting of Society of Physiology, 27th pharmacovigilance meeting, 54th APNET Seminar and 4th CHU CIC meeting (Corum Montpellier 10–12 April 2006).
[30] Lopez O. L. et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 80;[6]: 600-607.

avril 1983 - décembre 2004 : 140 (14,9%) ont reçu l'association IAChE + mémantine, 387 (41%) un IAChE et 416 (44,1%) aucun de ces médicaments. Le suivi médian a été de 62,5 mois (+/- 35,8). Ces médicaments n'ont pas eu d'impact sur la mortalité. L'entrée en institution des patients sous IAChE a été retardée par rapport à celle des patients non traités (HR : 0,37, IC 95% : [0,27 ; 0,49]). Cet effet a été accru par l'ajout de la mémantine (HR : 0,29, IC 95% : [0,1 ; 0,72]) (mémantine + IAChE vs IAChE seul). La non prise en compte de certains facteurs de confusion (ancienneté de la pathologie) et surtout sa méthodologie limite l'interprétation de ces résultats en termes d'efficacité.

- <u>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</u>

Selon le RCP, la survenue de diarrhées et de nausées est très fréquente.
Les vomissements, les troubles abdominaux sont eux considérés comme de survenue fréquente.

Des hémorragies et des ulcères ont aussi été signalés.

- <u>TROUBLES CARDIOVASCULAIRES</u>

Bradycardie
Selon le RCP : « En raison de leur activité pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par exemple, bradycardie). Leur incidence peut être particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supraventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire. Il a été rapporté des cas de syncope et de convulsions. Lors de l'examen de ces patients, la possibilité de bloc cardiaque ou de pauses sinusales prolongées doit être envisagée ». A noter que la bradycardie est listée au RCP comme un effet indésirable «peu fréquent».

Données concernant les IAChE

- En 2005, une alerte émanant de l'autorité de santé[31] New Zélandaise mentionnait un risque de syncope et de bradycardie associé à la prise d'un IAChE.
- Une étude rétrospective de cohorte (Gill et al, 200932) fondée sur les données des bénéficiaires de l'assurance maladie de l'Ontario (Canada) a étudié la relation entre la prise d'un IAChE et la survenue de syncopes. Entre le 1 avril 2002 et le 31 mars 2004, 19 803 patients atteints de démence ayant été traité avec un IAChE ont été identifiés ainsi que 61 499 patients « contrôles » (c'est-à-dire non traité par IAChE). Les visites à l'hôpital pour syncope ont été plus fréquentes chez les patients recevant un IAChE que dans le groupe contrôle (31,5 vs 18,6 événements pour 1 000 patients-années, RR ajusté de 1,76 (IC 95% : [1,57 ; 1,98]). D'autres événements en rapport avec une syncope ont été également plus fréquemment rapportés chez les personnes traités par un IAChE : bradycardie (6,9 vs 4,4 événements pour 1 000 PA, RR : 1,69 (IC95% : [1,32 ; 2,15]), pose d'un stimulateur cardiaque permanent (4,7 vs 3,3 événements pour 1 000 PA, RR = 1,49 (IC 95% : [1,12 ; 2,00]) et fracture de hanche (22,4 vs 19,8 événements pour 1 000 PA, RR = 1,18 (IC 95% :: [1,04 ; 1,34]). Des résultats similaires ont été retrouvés selon des analyses complémentaires (appariement sur les comorbidités et utilisation de scores de propension).

[31]Syncope and dementia treatment-catching fall , June 2005 http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/syncope.htm

[32] Gill SS et AL. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. Arch Intern Med. 2009;169(9):867-873.

- Une étude cas-témoin canadienne (Park-Willie et al, 200933) a examiné les dossiers médicaux d'adultes résidents dans la province de l'Ontario. Chaque cas (161 patients hospitalisés pour bradycardie entre le 1 janvier 2003 et 31 mars 2008) a été apparié à 3 témoins (466 patients non hospitalisés pour bradycardie). Tous les patients avaient un IAChE dans les 9 mois précédents leur hospitalisation. L'âge moyen a été de 83 ans avec 51% de femmes. Parmi les cas, 22 avaient arrêté tout IAChE depuis au moins 6 mois et 139 avaient reçu un IAChE pendant les 3 mois précédant l'hospitalisation. Parmi les 466 témoins, 117 avaient arrêté tout IAChE depuis au moins 6 mois et 346 avaient reçu un IAChE pendant les 3 mois précédant l'hospitalisation. Le risque d'hospitalisation pour bradycardie a été augmenté chez les patients ayant reçu un IAChE dans les 3 mois précédant l'hospitalisation par rapport à ceux ayant arrêté le médicament au moins 6 mois avant l'hospitalisation (rapport de côtes/odds ration (OR) ajusté = 2,13, IC 95% : [1,29-3,51]). Ce sur-risque a été similaire chez les patients ayant une pathologie cardiaque préexistante (OR = 2,25, IC 95% : [1,18 - 4,28]) et chez ceux traités par d'autres médicaments à effet bradycardisant [OR = 2,34, IC 95% : [1,16 - 4,71]]. Parmi les 161 cas, 17 (11%) ont nécessité la pose d'un stimulateur cardiaque et 6 (4%) sont décédés au cours de leur hospitalisation. Après leur sortie, plus de la moitié des patients (57%) ont repris un traitement par IAChE. Chez 3 (4%) d'entre eux la bradycardie a récidivé, nécessitant une nouvelle hospitalisation ou une consultation aux urgences dans les 3 mois.
- Une étude exposés/non exposés34 a été réalisée sur la période janvier 1999-juin 2007 afin d'étudier l'association entre un premier diagnostic de bradycardie et la prise d'un IAChE et d'évaluer les conséquences cliniques de la bradycardie. Réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie des vétérans de la Nouvelle-Angleterre (USA), elle a inclus 3 198 patients exposés (2 888 au donépézil, 327 à la galantamine et 218 à la rivastigmine) et 8 130 patients non exposés. Ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 2 ans. Un risque accru de bradycardie a été mis en évidence chez les patients prenant un IAChE par rapport aux patients non traités (RR = 1,4, IC 95% : [1,1 ; 1,6]). Un effet dose-réponse a été observé pour le donépézil, le groupe le plus à risque étant celui recevant la plus forte posologie (HR = 2,1, IC 95% : [1,5 ; 2,9]). Les patients atteints de bradycardie ont été plus susceptibles de chuter, d'avoir une syncope ou de nécessiter la pose d'un stimulateur cardiaque que ceux sans bradycardie.

Données pour le donépézil :

- En 2007, la revue Prescrire35 a fait état d'un bilan des notifications d'effets indésirables sous donépézil rendu publique par le système de pharmacovigilance allemand : 345 notifications dont 133 troubles cardiaques, 29 syncopes et 11 blocs auriculo-ventriculaires et 6 arrêts cardiaques ont été rapportés.
- Le CRPV de Rennes36 a présenté sous forme de poster le suivi prospectif sur 1 an de 120 patients déments traités par donépézil (78 patients) ou rivastigmine (42 patients) : 12 cas de malaise ou de perte connaissance ont été observés ou rapportés par la famille ou le soignants.

Troubles de la conduction cardiaque

- Selon le RCP, les troubles de la conduction cardiaque « bloc sino-auriculaire, bloc auriculo- ventriculaire » sont considérés comme des effets indésirables « rares ».

[33] Park-Wyllie LY et AL. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. PLoS Med 2009;6(9)):e1000157. Epub 2009 Sep 29.

[34] Hernandez RK et al. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. J Am Geriatr Soc 2009;57(11):1997-2003. **REF ARICEPT 59**

[35] Donépézil : syncopes. Rev Prescrire 2008 ; 28 (292) : 105 (VIG)

[36] Syncopes et inhibiteurs de la cholinestérase. Rev Prescrire 2003 ; 23 (245) : 836 (VIG) Commentaire : données du centre de pharmacovigilance de Rennes

Les allongements de l'intervalle QT et les torsades de pointes ne sont pas actuellement listés dans le RCP. On notera que des cas d'allongements de l'intervalle QT ont été rapportés par plusieurs publications[37,38,39].

- Une analyse[40] des notifications spontanées de « torsade de pointes » colligées par la base de données de pharmacovigilance nord-américaine (FDA Adverse Event Reporting System, SADR) a été faite sur la période janvier 2004 - décembre 2007. Un total de 1 665 cas de torsades de pointes impliquant 376 principes actifs ont été identifiées. Les auteurs ont relevé un taux inattendu de torsades de pointes avec le donépézil (11 cas pour 1 031 autres effets indésirables, soit un rapport de côtes de 5,4, IC95% 2,8 ; 10), aucun autre médicament n'ayant été retrouvé.

➢ <u>TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES</u>

- Selon le RCP, les effets indésirables suivants sont de survenue « fréquente » : hallucinations, agitation, agressivité, vertiges et insomnie. Le RCP précisé que « les cas rapportés d'hallucinations, d'agitation et d'agressivité ont régressé lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement ».

Le RCP mentionne aussi la survenue de céphalées comme effet indésirable « très fréquent ».

- Le laboratoire indique avoir proposé de mentionner l'apparition possible de « rêves anormaux et cauchemars » sous donépézil sur la base d'une revue cumulative des données des PSURs.
- Selon la revue systématique de la littérature concernant la tolérance des IAChE, déjà décrite précédemment41, les effets indésirables neuropsychiatriques ont eu des fréquences faibles et comparables entre les trois IAChE. Mais l'interprétation de ces observations, non exhaustives, doit être prudente.
- L'apparition de syndromes extrapyramidaux serait rare sous donepezil selon le RCP. Leur survenue est favorisée en cas d'association à un neuroleptique.

➢ <u>RISQUE D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</u>

Dans la mesure où les médicaments de l'Alzheimer s'adressent à des patients âgés ayant souvent des pathologies associés, le risque d'interaction médicamenteuse favorisée par la poly médication est à prendre en compte.

- L'association IAChE + antipsychotique (neuroleptique classique ou atypique) expose à une majoration des effets indésirables extrapyramidaux. Une augmentation de la mortalité sous neuroleptique a été observée chez les patients déments (pouvant être traités par IAChE). L'Afssaps[42] et la HAS[43] préconisent que la prescription d'un antipsychotique soit de courte durée, à faible posologie et ne soit envisagée qu'en cas de nécessité pour le patient ou son entourage.

---

[37] Leitch A et al. Calculate the QT interval in patients taking drugs for dementia. BMJ 2007;335(7619):557 **REF ARCEPT 91**

[38] Tanaka A et al. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular block and Torsade de Pointes. Intern Med 2009;48(14):1219-1223.

[39] Takaya T et al. Torsades de pointes with QT prolongation related to donepezil use. J Cardiol 2009;54(3):507-11.

[40] Poluzzi E et al. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18(6):512-8.

[41] Lockhart IA. Et al. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28(5):389-403.

[42] Cf. communiqués de l'AFSSAPS du 09/03/2004 sur la « Sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence » et du 09/12/2008 sur la « Sécurité d'emploi des antipsychotiques classiques chez les patients âgés déments.

[43] HAS et plan Alzheimer 2008/2012. Limiter la prescription de neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. Dossier de presse.

- Les médicaments à effet atropinique sont susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs. Leur association avec un IAChE ou la mémantine devrait donc être évitée. Or, cette association a été rapportée dans le cadre d'un traitement d'une incontinence urinaire[44].
- De même, l'association d'un IAChE avec un médicament à effet bradycardisant, dépresseur de la conduction cardiaque ou pouvant induire des torsades de pointe augmente le risque d'arythmie cardiaque. Le risque de conséquences cliniques graves existe (cf. données décrites précédemment).
- Le donépézil et la galantamine sont métabolisées par les isoenzymes 3A4 et 2D6 du cytochrome P_{450} ce qui suggère un potentiel d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ces enzymes. Ainsi l'association du donépézil avec un inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 (amiodarone, diltiazem, vérapamil, la plupart des antibiotiques de la classe des macrolides, les antifongiques azolés, des antirétroviraux, l'imatinib et le jus de pamplemouse) ou de l'isoenzyme 2D6 (certains antidépresseurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, certains neuroleptiques, quinidine, hydroquinine et ritonavir) tendent à augmenter les concentrations plasmatiques du donépézil et le risque d'effets indésirables. A l'inverse, les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, la phénytoïne**,** la carbamazépine et l'alcool peuvent diminuer les concentrations de donépézil.

Le RCP indique qu' « en l'absence de données quant à l'amplitude de ces effets inducteurs ou inhibiteurs, de telles associations médicamenteuses sont à utiliser avec précaution. »

Données pour les IAChE :

- Une étude (Tavassoli et al, 2007[45]) a été réalisée par le CRPV de Toulouse, partir de la base nationale française de pharmacovigilance afin d'identifier les notifications spontanées d'interactions médicamenteuses (IAM) sous IAChE. Parmi les 1 058 notifications spontanées impliquant des IAChE jusqu'au 31 mars 2006, 376 ont été considérés comme des IAM. La proportion d'IAM a été similaire entre les trois médicaments. Néanmoins, la proportion d'effets indésirables dus à une IAM a été plus faible sous rivastigmine (7,2%) que sous donépézil (12,5%) et galantamine (11,6%). Au total, 118 IAM (31,4%) ont été la cause d'effets indésirables. Il s'agit le plus souvent (247 cas, 65,7%) d'IAM pharmacodynamique. Les IAM ont impliqué le plus souvent impliquaient des médicaments bradycardisants (bêtabloquant, digoxine, amiodarone, inhibiteurs calciques, 205 cas soit 54.5%) et des anticholinergiques (118 cas, 31.4%).

Conclusion

Le profil de tolérance du donépézil (ARICEPT) apparait moins favorable que lors de la dernière évaluation. En plus des troubles gastro-intestinaux, d'après le RCP, le donépézil expose les patients au risque de survenue de bradycardie et de troubles du rythme cardiaque induisant des vertiges et des syncopes notamment. Des allongements de l'intervalle QT ont aussi été décrits. Ces effets, prévisibles du fait de son mécanisme d'action, peuvent être à l'origine de chute et fractures, nécessiter la pose d'un stimulateur cardiaque. Depuis le début des années 2000, plusieurs publications font état de ces effets indésirables qui semblent communs à l'ensemble des IAChE. Le risque d'interaction médicamenteuse est aussi à prendre en considération chez des patients âgés, plus ou moins fragilisés selon l'avancement de la maladie d'Alzheimer et les pathologies associées et souvent polymédiqués.

[44] Gill S. S. et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med 2005;165;(7):808-813.

[45] Tavassoli N et AL, J. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). Drug Safety 2007;30(11):1063-71.

B- GALANTAMINE (REMINYL)

Les effets indésirables sont à mettre en regard avec des données d'exposition du produit.

Pour REMINYL, les PSUR disponibles depuis la dernière réévaluation ont couvert la période du 1er mars 2006 au 28 février 2010. La forme comprimé est autorisée dans 71 pays, la solution orale dans 66 pays et la forme libération prolongée dans 68 pays. Au total, sur la période, l'exposition à la galantamine est estimée à 21 301 655 patients-mois ou 1 775 138 patients-années.

Rappel des conclusions de l'évaluation de 2007

Lors de la précédente réévaluation (2007), il a été conclu que les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les études cliniques ont été : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, fatigue, sensation de vertiges, céphalée, somnolence et perte de poids. Une susceptibilité plus importante aux nausées, aux vomissements et à l'anorexie ont été observées chez les femmes. Les autres effets également observés avec une incidence de plus de 5% ont été : confusion, dépression, chute, insomnie, rhinite et infection urinaire. La majorité des effets indésirables sont survenus en début de traitement. Pour limiter leur survenue, une augmentation progressive de la posologie (titration) peut-être mise en œuvre sur une période de 3 mois.

Nouvelles données prises en compte

➢ DONNEES PROVENANT DES ETUDES COMPARATIVES

- Rapport PenTAG (NICE, mars 2011) : les études sélectionnés montre un fort pourcentage d'effets indésirables tant dans le groupe traitement par galantamine (79% à 84%) que dans le groupe placebo (62 à 70%). Les événements indésirables les plus fréquents sont des événements gastro-intestinaux. Anorexie, nausées, vomissement, dépression, blessure, vertiges, céphalées et perte de poids sont événements qui sont apparues plus fréquemment sous galantamine que sous placebo.
- Une revue systématique46 d'études non randomisées a comparé l'innocuité et la tolérance des IAChE (donépézil, rivastigmine et galantamine) entre eux dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) d'intensité légère à modérée. Les données ont été recherchées en 2008 à partir des bases de données électroniques (Cochrane Library, Medline, EMBASE) ainsi que par une recherche bibliographique manuelle. Sur 2 599 références, 12 ont été retenues dont un abstract : 6 analyses rétrospectives et 6 études de cohortes prospectives. Les données rapportées, non exhaustives et sur de faibles effectifs, en particulier pour la galantamine et la rivastigmine, ne permettent pas de tirer de conclusion sur la comparaison des effets indésirables des IAChE entre eux. A noter que deux des trois auteurs de cette publication avaient un conflit d'intérêt majeur.

➢ DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE :

- Une évaluation de la tolérance des médicaments de la maladie d'Alzheimer a été effectuée sur la base des notifications reçues par quatre centres de pharmacovigilance du Nord-ouest de la France[47] depuis leur date de commercialisation jusqu'au 23 mars 2006. Soixante et onze (71) observations d'effets indésirables ont été analysées. Les effets indésirables notifiés ont été évalués graves dans plus de la moitié des cas et ont concerné pour 1/3 la fonction cardiaque et pour 1/3 le système nerveux central.

---

[46] Lockhart IA. Et al. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28(5):389-403.

[47] De La Gastine B, Mosquet B, Coquerel A. Evaluation de la tolérance des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer : analyse des notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance du Nord Ouest de la France. Rev Geriatr. 2007;32(8) :575-584.

- Une évaluation des effets indésirables neurologiques, cardiaques et gastro-intestinaux des IAChE a été réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance australienne (ADRAC : Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee) au 31 mai 2007[48]. Cette évaluation fait état de troubles cardiovasculaires (bradycardie, syncope, hypotension, blocs auriculo-ventriculaires, arythmies, infarctus du myocarde), neurologiques (vertiges, confusion, délire) et gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissement) sous IAChE.

Au total ont été notifiés : 111 cas sous galantamine, 304 sous donepezil et 85 cas sous rivastigmine. Parmi eux, 5 ont été d'évolution fatale sous galantamine, 11 sous donépézil et 3 sous rivastigmine. Le nombre de cas rapportés au nombre de prescriptions a été plus faible sous donepezil (25,9 cas pour 100 000 prescriptions) que sous galantamine (52,3 cas pour 100 000 prescriptions et sous rivastigmine 57,1 cas pour 100 000 prescriptions).

- L'objectif principal de l'étude PEIMA[49] (Afssaps) était d'évaluer la prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les objectifs secondaires étaient d'identifier le médicament en cause et d'évaluer la gravité et le caractère évitable des effets indésirables.

Méthodologie : étude transversale un jour donné, multicentrique, réalisée par les 31 centres français de pharmacovigilance entre le 15 février et le 15 mai 2010 en France métropolitaine, au sein de structures d'accueil suivantes : consultations « Mémoire », établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatrique (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de soins de longue durée gériatriques (USLDG). Le critère principal d'évaluation a été « l'existence d'un effet indésirable médicamenteux chez un malade depuis au moins 24 heures, quelles qu'en soit sa gravité, sa date de survenue ou sa nature du médicament. »

Résultats : Un total de 1 332 patients (919 femmes, 69,0% et 413 hommes, 31,0%) atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté a été inclus en 3 mois, 61,3% des patients déments inclus souffraient d'une maladie d'Alzheimer. L'âge moyen des patients a été de 82,0 ± 8,0 ans [46-108] ; 681 (51,1%) vivaient à domicile dont 30,1% seuls, 651 (48,9%) en institution dont 514 (38,6%) en EHPAD et 137 (10,2%) en USLDG. La majorité des patients (1 272/1 332) avaient des comorbidités, 66,1% avec un index moyen de comorbidités de Charlson de 2,0 ± 1,4 [0-7]. Les pathologies associées les plus fréquentes ont été : HTA (12,6%), insuffisance rénale modérée à sévère (12,8%), diabète sucré (9,4%), dépression (6,4%) et arythmie cardiaque (5,3%). Les patients consommaient en moyenne 6,3 ± 3,1 médicaments (pour la démence ou non). Plus des 2/3 d'entre eux étaient à un stade modéré à sévère de démence, la démence évoluant depuis moins de 5 ans pour 78,7%.
Sur les 1 332 patients, 884 (66,4%) recevait un médicament de la maladie d'Alzheimer, 701 était traités en monothérapie (199 sous donépézil, 128 sous galantamine, 182 sous rivastigmine et 190 sous mémantine) et 183 en bithérapie (76 sous donépézil + mémantine, 57 sous rivastigmine + mémantine, 49 sous galantamine + mémantine et 1 sous donépézil + rivastigmine).
Le comité d'évaluation a retenu 69 effets indésirables chez 67 patients sur les 1 332 inclus :

– La prévalence de survenue d'au moins un effet indésirable a été estimée à 5,03% (IC 95% : [3,86 - 6,20]). Il n'y a eu pas de différence entre les patients résidants à domicile et ceux en institution.
– Les effets indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (23,2%) et du système nerveux (17,4%).

---

[48] Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. Ann Pharmacother 2008; 42:278-83. (Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee)

[49] Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV). Etude PEIMA. Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. Rapport final. 2011.

– 31,9% (22/69) des effets indésirables ont été considérés comme graves et ont concerné 21 patients sur 67 (31,3%) : troubles de la pression artérielle, chutes, hématomes et conséquences d'un surdosage médicamenteux.
– 47,8% des effets indésirables ont été jugés évitables (sur 60% de dossiers évaluables).
– Les médicaments le plus souvent en cause ont été les médicaments de la maladie d'Alzheimer (28,9%) et les psychotropes 26,4%.
– Les médicaments de la démence ont été souvent impliqués dans des problèmes digestifs et neurologiques.
– La rivastigmine en application cutanée (patch) a été souvent impliquée dans des problèmes de tolérance cutanée locale.
– 13 interactions médicamenteuses pharmacodynamiques dont 9 jugées graves ont été notifiées.

Commentaires :

- sous-estimation probable de la prévalence des effets indésirables du fait de l'incapacité des patients à les verbaliser ou à se les rappeler et de la difficulté de les distinguer de l'évolution naturelle de la maladie.
- représentativité des patients : seuls les patients pris en charge dans des centres spécialisés ont été inclus.
- Une analyse complémentaire par l'Afssaps est prévue fin 2011.

A travers ces données générales, on peut constater que les effets gastro-intestinaux, cardiovasculaires et neuropsychiatriques sont les plus rapportés.
Dans la mesure où les médicaments de l'Alzheimer s'adressent à des patients âgés ayant souvent des pathologies associés, le risque d'interaction médicamenteuse favorisée par la polymédication sera aussi discuté.

➢ MORTALITE

Le RCP précise que selon deux études[50] d'une durée de 2 ans réalisées chez des patients présentant des troubles cognitifs légers, le taux de mortalité a été significativement plus élevé que celui du groupe placebo: 14/1026 (1,4%) patients traités par la galantamine et 3/1022 (0,3%) patients traités par placebo. Le RCP précise que les décès ont été dus à des causes diverses (la moitié des décès du groupe galantamine de causes cardiovasculaires diverses). La pertinence clinique de ces observations pour le traitement des patients présentant une maladie d'Alzheimer n'est pas connue. Dans la maladie d'Alzheimer, des études contrôlées versus placebo d'une durée de seulement 6 mois ont été réalisées. Dans ces études, aucune augmentation de la mortalité n'est apparue dans les groupes galantamine.

Cette modification du RCP a fait l'objet en octobre 2005, d'une lettre[51] adressée par l'Afssaps aux prescripteurs. Il est rappelé aux prescripteurs la nécessité de respecter strictement l'indication approuvée pour REMINYL®, c'est à dire « le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères ».

Données non prises en compte

- Une étude de cohorte rétrospective espagnole[52] a été réalisée en 2009 afin de comparer les taux de mortalité sous galantamine et sous donépézil chez des patients traités pour

[50]Winblad B et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. Neurology 2008; 70:1-12.
[51] AFSSAPS - Lettre aux professionnels - informations importantes sur la sécurité d'emploi liées aux résultats finaux d'études cliniques menées dans les troubles cognitifs legers (mci).
[52] Lopez OL et al Comparative analysis of mortality in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil or galantamine. Age and Ageing 2006 35; [4]: 365-371.

maladie d'Alzheimer et pris en charge par seul centre de mémoire. Les données de 404 patients entre novembre 2001 et janvier 2005 ont été examinées. Parmi les patients ayant poursuivi le traitement après les 15 premiers jours (86,5%), 18,5% l'ont arrêté après une durée moyenne de 13,4 mois à la posologie moyenne de 7,5 mg/j pour le donépézil et de 14,3 mg/j pour la galantamine. La durée moyenne du traitement chez les patients n'ayant pas interrompu le traitement a été de 25,4 mois avec une dose moyenne de 8,1 mg/j de donépézil et de 20,0 mg/j de galantamine. Le taux global de mortalité a été de 13,1% (IC95% : 9,3 ; 16,9) : 10,5% (IC95% : 6,7 ; 14,4) chez les patients ayant poursuivi leur traitement et de 24,6% (IC95% : 13,0 – 36,2) chez ceux l'ayant arrêté. Aucune différence de mortalité n'a été observée entre les patients traités par donépézil ou galantamine (13,7% vs 12,2%, p = 0,75). Le faible effectif de cette étude, la non représentativité des patients (un seul centre) et la non prise en compte des facteurs de confusion ne permettent pas de tirer de conclusion.

- Le CRPV d'Angers a fait état des résultats d'une recherche des cas d'effets indésirables les plus graves notifiés dans la base de pharmacovigilance française sous IAChE et mémantine. Ce travail n'a fait l'objet que d'une publication sous forme de poster en 2006[53]. La recherche a identifié 52 cas engageant le pronostic vital ou décès imputés à des médicaments de la maladie d'Alzheimer : 21 cas concernaient la fonction cardiaque, 13 le système nerveux central. Les médicaments ont été le donépézil dans 20 cas, la rivastigmine dans 13 cas, la galantamine dans 9 cas et la mémantine dans 10 cas. La présentation de ces données, trop succincte, ne peut faire l'objet d'une analyse
- Une étude observationnelle prospective nord-américaine[54] avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un IAChE ou de la mémantine sur la mortalité et le délai d'entrée en institution. Les données de 943 patients ayant une MA probable ont été examinés sur la période avril 1983 - décembre 2004 : 140 (14,9%) ont reçu l'association IAChE + mémantine, 387 (41%) un IAChE et 416 (44,1%) aucun de ces médicaments. Le suivi médian a été de 62,5 mois (+/- 35,8). Ces médicaments n'ont pas eu d'impact sur la mortalité. L'entrée en institution des patients sous IAChE a été retardée par rapport à celle des patients non traités (HR : 0,37, IC 95% : [0,27 ; 0,49]). Cet effet a été accru par l'ajout de la mémantine (HR : 0,29, IC 95% : [0,1 ; 0,72]) (mémantine + IAChE vs IAChE seul). La non prise en compte de certains facteurs de confusion (ancienneté de la pathologie) et surtout sa méthodologie limite l'interprétation de ces résultats en termes d'efficacité.

➢ <u>TROUBLES GASTROINTESTINAUX</u>

- Selon le RCP, pour les patients à risque de survenue d'ulcère peptique (maladie ulcéreuse, traitement par anti-inflammatoire), il recommandé un suivi clinique étroit. La section effet indésirable gastro-intestinaux inclut nausées vomissement (très fréquents) et douleurs abdominales, épigastralgie, diarrhée, dyspepsie, gène gastrique, inconfort abdominal (fréquents) ainsi que régurgitation (peu fréquents)

➢ <u>TROUBLES CARDIOVASCULAIRES</u>

Bradycardie

La bradycardie est cité comme effet indésirable «*fréquent*» à la rubrique « effets indésirables » du RCP.

La bradycardie est mentionnée à la section mise en garde et précaution d'emploi du RCP. « Du fait de leur mécanisme d'action, les cholinomimétiques peuvent avoir un effet

[53] Bruhat C, Laine-Cessac P, Lagarce L, Diquet B. Specific dementia treatment: about life-threatening adverse effects from the French Pharmacovigilance System database. Fundamental & Clinical Pharmacology 20 (2006) 145–234 – Poster n°272 of 10th Annual meeting of French Society of Pharmacology, 73rd Annual meeting of Society of Physiology, 27th pharmacovigilance meeting, 54th APNET Seminar and 4th CHU CIC meeting (Corum Montpellier 10–12 April 2006).

[54] Lopez O. L. et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 80;[6]: 600-607.

vagotonique sur le rythme cardiaque (par exemple, bradycardie). Cet effet peut être particulièrement marqué chez les patients présentant un dysfonctionnement sinusal ou un autre trouble de la conduction cardiaque supraventriculaire ou chez ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments ralentissant significativement la fréquence cardiaque, tels la digoxine et les bêtabloquants ou chez les patients avec des troubles électrolytiques non corrigés (par exemple, hyperkaliémie, hypokaliémie).
La prudence est nécessaire en cas d'administration de galantamine à des patients présentant des pathologies cardiovasculaires, par exemple: période immédiatement post-infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire de survenue récente, bloc de branche de second degré ou d'un degré supérieur, angor instable ou insuffisance cardiaque congestive, en particulier NYHA groupe III-IV.
Dans une analyse groupée d'études contrôlées versus placebo chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer traités par galantamine, une augmentation de l'incidence de certains évènements indésirables cardiovasculaires a été observée ».

- En 2005, une alerte émanant de l'autorité de santé[55] New Zélandaise mentionnait un risque de syncope et de bradycardie associé à la prise d'un IAChE.
- Une étude rétrospective de cohorte (Gill et al, 2009[56]) fondée sur les données des bénéficiaires de l'assurance maladie de l'Ontario (Canada) a étudié la relation entre la prise d'un IAChE et la survenue de syncopes. Entre le 1 avril 2002 et le 31 mars 2004, 19 803 patients atteints de démence ayant été traité avec un IAChE ont été identifiés ainsi que 61 499 patients « contrôles » (c'est-à-dire non traité par IAChE). Les visites à l'hôpital pour syncope ont été plus fréquentes chez les patients recevant un IAChE que dans le groupe contrôle (31,5 vs 18,6 événements pour 1 000 patients-années, RR ajusté de 1,76 (IC 95% : [1,57 ; 1,98]). D'autres événements en rapport avec une syncope ont été également plus fréquemment rapportés chez les personnes traités par un IAChE : bradycardie (6,9 vs 4,4 événements pour 1 000 PA, RR : 1,69 (IC95% : [1,32 ; 2,15]), pose d'un stimulateur cardiaque permanent (4,7 vs 3,3 événements pour 1 000 PA, RR = 1,49 (IC 95% : [1,12 ; 2,00]) et fracture de hanche (22,4 vs 19,8 événements pour 1 000 PA, RR = 1,18 (IC 95% :: [1,04 ; 1,34]). Des résultats similaires ont été retrouvés selon des analyses complémentaires (appariement sur les comorbidités et utilisation de scores de propension).
- Une étude cas-témoin canadienne (Park-Willie et al, 200957) a examiné les dossiers médicaux d'adultes résidents dans la province de l'Ontario. Chaque cas (161 patients hospitalisés pour bradycardie entre le 1 janvier 2003 et 31 mars 2008) a été apparié à 3 témoins (466 patients non hospitalisés pour bradycardie). Tous les patients avaient un IAChE dans les 9 mois précédents leur hospitalisation. L'âge moyen a été de 83 ans avec 51% de femmes. Parmi les cas, 22 avaient arrêté tout IAChE depuis au moins 6 mois et 139 avaient reçu un IAChE pendant les 3 mois précédant l'hospitalisation. Parmi les 466 témoins, 117 avaient arrêté tout IAChE depuis au moins 6 mois et 346 avaient reçu un IAChE pendant les 3 mois précédant l'hospitalisation. Le risque d'hospitalisation pour bradycardie a été augmenté chez les patients ayant reçu un IAChE dans les 3 mois précédent l'hospitalisation par rapport à ceux ayant arrêté le médicament au moins 6 mois avant l'hospitalisation (rapport de côtes/odds ratio (OR) ajusté = 2,13, IC 95% : [1,29-3,51]). Ce sur-risque a été similaire chez les patients ayant une pathologie cardiaque préexistante (OR = 2,25, IC 95% : [1,18 - 4,28]) et chez ceux traités par d'autres médicaments à effet bradycardisant [OR = 2,34, IC 95% : [1,16 - 4,71]]. Parmi les 161 cas, 17 (11%) ont nécessité la pose d'un stimulateur cardiaque et 6 (4%) sont décédés au cours de leur hospitalisation. Après leur sortie, plus de la moitié des patients

[55] Syncope and dementia treatment-catching fall , June 2005 http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/syncope.htm

[56] Gill SS et AL. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. Arch Intern Med. 2009;169(9):867-873.

[57] Park-Wyllie LY et AL. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. PLoS Med 2009;6(9)):e1000157. Epub 2009 Sep 29.

(57%) ont repris un traitement par IAChE. Chez 3 (4%) d'entre eux la bradycardie a récidivé, nécessitant une nouvelle hospitalisation ou une consultation aux urgences dans les 3 mois.

- Une étude exposés/non exposés[58] a été réalisée sur la période janvier 1999-juin 2007 afin d'étudier l'association entre un premier diagnostic de bradycardie et la prise d'un IAChE et d'évaluer les conséquences cliniques de la bradycardie. Réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie des vétérans de la Nouvelle-Angleterre (USA), elle a inclus 3 198 patients exposés (2 888 au donépézil, 327 à la galantamine et 218 à la rivastigmine) et 8 130 patients non exposés. Ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 2 ans. Un risque accru de bradycardie a été mis en évidence chez les patients prenant un IAChE par rapport aux patients non traités (RR = 1,4, IC 95% : [1,1 ; 1,6]). Un effet dose-réponse a été observé pour le donépézil, le groupe le plus à risque étant celui recevant la plus forte posologie (HR = 2,1, IC 95% : [1,5 ; 2,9]). Les patients atteints de bradycardie ont été plus susceptibles de chuter, d'avoir une syncope ou de nécessiter la pose d'un stimulateur cardiaque que ceux sans bradycardie.

➢ TROUBLES DE LA CONDUCTION CARDIAQUE

Selon le RCP, les troubles de la conduction cardiaque « extrasystoles supraventriculaires », « bloc auriculo- ventriculaires de 1er degrés », « bradycardie sinusale », « palpitations » sont considérés comme des effets indésirables « peu fréquent ».
Les allongements de l'intervalle QT ne sont pas actuellement listés dans le RCP.
Un cas[59] d'allongement de l'intervalle QT associé à une syncope et un délire a été rapporté avec la galantamine. Dans cette publication, l'analyse de ce cas a été suivi d'une l'analyse (déjà décrite) du registre de pharmacovigilance australien, aucun cas d'allongement du QT ou de torsades de pointes n'avait été notifié avec les IAChE.

➢ TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES

- Selon le RCP, les effets indésirables neuropsychiatriques incluent syncope, vertiges tremblements, céphalées, somnolence, léthargie, hallucinations, dépression comme des effets indésirables fréquents.
- Selon la revue systématique de la littérature concernant la tolérance des IAChE, déjà décrite précédemment[60], les effets indésirables neuropsychiatriques ont eu des fréquences faibles et comparables entre les trois IAChE. Mais l'interprétation de ces observations, non exhaustives, doit être prudente.

➢ RISQUE D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Dans la mesure où les médicaments de l'Alzheimer s'adressent à des patients âgés ayant souvent des pathologies associés, le risque d'interaction médicamenteuse favorisée par la polymédication est à prendre en compte.

- L'association IAChE + antipsychotique (neuroleptique classique ou atypique) expose à une majoration des effets indésirables extrapyramidaux. Une augmentation de la mortalité sous neuroleptique a été observée chez les patients déments (pouvant être traités par IAChE). L'Afssaps[61] et la HAS[62] préconisent que la prescription d'un

---

[58] Hernandez RK et al. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. J Am Geriatr Soc 2009;57(11):1997-2003.
[59]Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. Ann Pharmacother 2008;42:278 83. (Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee) **REFERENCE ARICEPT <u>82</u>**
[60] Lockhart IA. Et al. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28(5):389-403.
[61] Cf. communiqués de l'AFSSAPS du 09/03/2004 sur la « Sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence » et du 09/12/2008 sur la « Sécurité d'emploi des antipsychotiques classiques chez les patients âgés déments.
[62] HAS et plan Alzheimer 2008/2012. Limiter la prescription de neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. Dossier de presse.

antipsychotique soit de courte durée, à faible posologie et ne soit envisagée qu'en cas de nécessité pour le patient ou son entourage.

Conclusion
Le profil de tolérance de la galantamine (REMINYL) apparait moins favorable que lors de la dernière évaluation. D'après le RCP, la galantamine expose les patients au risque de survenue de bradycardies et de troubles du rythme cardiaque (induisant malaise, vertiges et syncopes notamment). Un cas allongement de l'intervalle QT a aussi été décrits. Ces effets, prévisibles du fait de son mécanisme d'action, peuvent être à l'origine de chute et fractures, nécessiter la pose d'un stimulateur cardiaque. Depuis le début des années 2000, plusieurs publications font état de ces effets indésirables qui semblent communs à l'ensemble des IAChE. Le risque d'interaction médicamenteuse est aussi à prendre en considération chez des patients âgés, plus ou moins fragilisés selon l'avancement de la maladie d'Alzheimer et les pathologies associées et souvent polymédiqués. Concernant la mortalité, aucun argument ne permet de dire que la galantamine augmenterait la mortalité dans la maladie d'Alzheimer.

C- RIVASTIGMINE (EXELON)

EXELON a eu son autorisation de mise sur le marché le 12 mai 1998 pour la formulation orale, et le 19 septembre 2007 pour la formulation transdermique. Les données de tolérance fournies sont à mettre en regard des données d'exposition mondiale[63] : communiquées par le laboratoire :

Numéro du PSUR / Période couverte	Estimation de l'exposition en patients-années		Nombre de patients exposés Au cours des études cliniques et/ou post-marketing
	Forme orale	Forme transdermique	
PSUR 11 : 1er août 2004 au 31 juillet 2006	947 000	–	9 582
PSUR 12 : 1er août 2006 au 31 janvier 2007	258 000	–	9 582
PSUR 13 : 1er février 2007 au 31 juillet 2007	271 000	–	8 400
PSUR 14 : 1er août 2007 au 31 janvier 2008	267 000	20 000	7 526
PSUR 15 : 1er février 2008 au 31 juillet 2008	262 000	30 000	4 682
PSUR 16 : 1er août 2008 au 31 janvier 2009	237 000	109 008	6 975
PSUR 17 : 1er février 2009 au 31 juillet 2009	215 000	164 000	12 131
PSUR 18 : 1er août 2009 au 31 janvier 2010	197 000	207 000	13 303
PSUR 19 : 1er février 2010 au 31 janvier 2011	332 500	506 000	16 205

Depuis 2004, l'exposition estimée mondiale progresse et on peut souligner que depuis 2010, l'exposition à la forme transdermique s'est partiellement substituée à celle de la forme orale.

Rappel des conclusions de l'évaluation de 2007

Lors de la précédente réévaluation (2007), il a été conclu que le profil de tolérance de la rivastigmine a été comparable à celui des autres inhibiteurs de la cholinestérase avec principalement des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements). Un schéma de progression posologique plus lent avec des paliers d'au moins 4 semaines permettrait de réduire la fréquence des effets indésirables de type gastro-intestinal. La survenue de nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, maux de tête, syncopes, douleurs

[63] "Données d'exposition des PSUR de 2004 à 2010"

abdominales et de vertiges a été plus fréquente aux posologies les plus élevées de rivastigmine (6 à 12 mg/j) que sous placebo.

Nouvelles données prises en compte

➢ DONNEES ISSUE DES ETUDES COMPARATIVES

- Rapport PenTAG (NICE, mars 2011)
  Dans ce rapport, il est fait état d'une proportion d'événements indésirables importante : de 51 à 91 % dans le groupe rivastigmine et de 46% à 76% dans le groupe contrôle. Les principaux événements de survenue plus fréquente dans le groupe rivastigmine que sous placebo ont été des effets gastro-intestinaux (anorexie, nausées, diarrhée, vomissement, douleurs abdominales) et des effets neuropsychiatriques (anxiété, vertiges, céphalées, fatigue).
  Les effets gastro-intestinaux ont été moins fréquents avec le dispositif transdermique délivrant 9,5 mg/j de rivastigmine qu'avec 12 mg/j per os.
  Dans une étude[64] comparant la rivastigmine à la galantamine, 578 patients sur 994 (58,1%) n'ont pas terminé l'étude dont 129 pour effets indésirables dans le groupe rivastigmine et 80 dans le groupe donépézil.
- Une revue systématique[65] d'études non randomisées a comparé l'innocuité et la tolérance des IAChE (donépézil, rivastigmine et galantamine) entre eux dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) d'intensité légère à modérée. Les données ont été recherchées en 2008 à partir des bases de données électroniques (Cochrane Library, Medline, EMBASE) ainsi que par une recherche bibliographique manuelle. Sur 2 599 références, 12 ont été retenues dont un abstract : 6 analyses rétrospectives et 6 études de cohortes prospectives. Les données rapportées, non exhaustives et sur de faibles effectifs, en particulier pour la galantamine et la rivastigmine, ne permettent pas de tirer de conclusion sur la comparaison des effets indésirables des IAChE entre eux. A noter que deux des trois auteurs de cette publication avaient un conflit d'intérêt majeur.

➢ DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

- Une évaluation de la tolérance des médicaments de la maladie d'Alzheimer a été effectuée sur la base des notifications reçues par quatre centres de pharmacovigilance du Nord-ouest de la France[66] depuis leur date de commercialisation jusqu'au 23 mars 2006. Soixante et onze (71) observations d'effets indésirables ont été analysées. Les effets indésirables notifiés ont été évaluées graves dans plus de la moitié des cas et ont concerné pour 1/3 la fonction cardiaque et pour 1/3 le système nerveux central.
- Une évaluation des effets indésirables neurologiques, cardiaques et gastro-intestinaux des IAChE a été réalisée à partir de la base de données de pharmacovigilance australienne (ADRAC : Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee) au 31 mai 2007[67]. Cette évaluation fait état de troubles cardiovasculaires (bradycardie, syncope, hypotension, blocs auriculo-ventriculaires, arythmies, infarctus du myocarde),

---

[64] Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Current Medical Research & Opinion 2005; 21(8):1317-1327.
[65] Lockhart IA. Et al. Safety and tolerability of donepezil, rivastigmine and galantamine for patients with Alzheimer's disease: systematic review of the 'real-world' evidence. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28(5):389-403
[66] De La Gastine B, Mosquet B, Coquerel A. Evaluation de la tolérance des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer : analyse des notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance du Nord Ouest de la France. Rev Geriatr. 2007;32(8) :575-584
[67] Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. Ann Pharmacother 2008; 42:278-83. (Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee)

neurologiques (vertiges, confusion, délire) et gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissement) sous IAChE.
Au total ont été notifiés : 111 cas sous galantamine, 304 sous donepezil et 85 cas sous rivastigmine. Parmi eux, 5 ont été d'évolution fatale sous galantamine, 11 sous donépézil et 3 sous rivastigmine. Le nombre de cas rapportés au nombre de prescriptions a été plus faible sous donepezil (25,9 cas pour 100 000 prescriptions) que sous galantamine (52,3 cas pour 100 000 prescriptions et sous rivastigmine 57,1 cas pour 100 000 prescriptions).

- L'objectif principal de l'étude PEIMA[68] (Afssaps) était d'évaluer la prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les objectifs secondaires étaient d'identifier le médicament en cause et d'évaluer la gravité et le caractère évitable des effets indésirables.

Méthodologie : étude transversale un jour donné, multicentrique, réalisée par les 31 centres français de pharmacovigilance entre le 15 février et le 15 mai 2010 en France métropolitaine, au sein de structures d'accueil suivantes : consultations « Mémoire », établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatrique (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de soins de longue durée gériatriques (USLDG). Le critère principal d'évaluation a été « l'existence d'un effet indésirable médicamenteux chez un malade depuis au moins 24 heures, quelles qu'en soit sa gravité, sa date de survenue ou sa nature du médicament. »

Résultats : Un total de 1 332 patients (919 femmes, 69,0% et 413 hommes, 31,0%) atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté a été inclus en 3 mois, 61,3% des patients déments inclus souffraient d'une maladie d'Alzheimer. L'âge moyen des patients a été de 82,0 ± 8,0 ans [46-108] ; 681 (51,1%) vivaient à domicile dont 30,1% seuls, 651 (48,9%) en institution dont 514 (38,6%) en EHPAD et 137 (10,2%) en USLDG. La majorité des patients (1 272/1 332) avaient des comorbidités, 66,1% avec un index moyen de comorbidités de Charlson de 2,0 ± 1,4 [0-7]. Les pathologies associées les plus fréquentes ont été : HTA (12,6%), insuffisance rénale modérée à sévère (12,8%), diabète sucré (9,4%), dépression (6,4%) et arythmie cardiaque (5,3%). Les patients consommaient en moyenne 6,3 ± 3,1 médicaments (pour la démence ou non). Plus des 2/3 d'entre eux étaient à un stade modéré à sévère de démence, la démence évoluant depuis moins de 5 ans pour 78,7%.
Sur les 1 332 patients, 884 (66,4%) recevaient un médicament de la maladie d'Alzheimer, 701 était traités en monothérapie (199 sous donépézil, 128 sous galantamine, 182 sous rivastigmine et 190 sous mémantine) et 183 en bithérapie (76 sous donépézil + mémantine, 57 sous rivastigmine + mémantine, 49 sous galantamine + mémantine et 1 sous donépézil + rivastigmine).
Le comité d'évaluation a retenu 69 effets indésirables chez 67 patients sur les 1 332 inclus :
La prévalence de survenue d'au moins un effet indésirable a été estimée à 5,03% (IC 95% : [3,86 - 6,20]). Il n'y a eu pas de différence entre les patients résidants à domicile et ceux en institution.
Les effets indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (23,2%) et du système nerveux (17,4%).
31,9% (22/69) des effets indésirables ont été considérés comme graves et ont concerné 21 patients sur 67 (31,3%) : troubles de la pression artérielle, chutes, hématomes et conséquences d'un surdosage médicamenteux.
47,8% des effets indésirables ont été jugés évitables (sur 60% de dossiers évaluables).
Les médicaments le plus souvent en cause ont été les médicaments de la maladie d'Alzheimer (28,9%) et les psychotropes 26,4%.

---

[68] Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (AFCRPV). Etude PEIMA. Prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté. Rapport final. 2011.

Les médicaments de la démence ont été souvent impliqués dans des problèmes digestifs et neurologiques.
La rivastigmine en application cutanée (patch) a été souvent impliquée dans des problèmes de tolérance cutanée locale.
13 interactions médicamenteuses pharmacodynamiques dont 9 jugées graves ont été notifiées.

Commentaires :

- sous-estimation probable de la prévalence des effets indésirables du fait de l'incapacité des patients à les verbaliser ou à se les rappeler et de la difficulté de les distinguer de l'évolution naturelle de la maladie.
- représentativité des patients : seuls les patients pris en charge dans des centres spécialisés ont été inclus.

Une analyse complémentaire par l'Afssaps est prévue fin 2011.
A travers de ces données générales, on peut constater que les effets gastro-intestinaux, cardiovasculaires et neuropsychiatriques sont les plus souvent rapportés.
Dans la mesure où ces médicaments s'adressent à des patients souvent polymédiqués, le risque d'interaction médicamenteuse sera aussi discuté.

➢ MORTALITE

- Le laboratoire indique que, suite à la mise en évidence d'une surmortalité dans les groupes traités pour déficit cognitif léger (indication hors AMM) par galantamine ou donépézil dans une étude, le CHMP (EMA) a demandé une analyse post-hoc de l'ensemble des décès rapportés sous IAChE, incluant la rivastigmine, dans les essais cliniques. Après examen, le CHMP a conclu que les données disponibles ne suggéraient pas d'augmentation du risque de mortalité en comparaison au placebo. Aucune mention ne figure au RCP.
- Le CRPV d'Angers a fait état des résultats d'une recherche des cas d'effets indésirables les plus graves notifiés dans la base de pharmacovigilance française sous IAChE et mémantine. Ce travail n'a fait l'objet que d'une publication sous forme de poster en 2006[69]. La recherche a identifié 52 cas engageant le pronostic vital ou décès imputés à des médicaments de la maladie d'Alzheimer : 21 cas concernaient la fonction cardiaque, 13 le système nerveux central. Les médicaments ont été le donépézil dans 20 cas, la rivastigmine dans 13 cas, la galantamine dans 9 cas et la mémantine dans 10 cas. La présentation de ces données, trop succincte, ne peut faire l'objet d'une analyse
- Une étude observationnelle prospective nord-américaine70 avait pour objectif d'évaluer l'effet d'un IAChE ou de la mémantine sur la mortalité et le délai d'entrée en institution. Les données de 943 patients ayant une MA probable ont été examinés sur la période avril 1983 - décembre 2004 : 140 (14,9%) ont reçu l'association IAChE + mémantine, 387 (41%) un IAChE et 416 (44,1%) aucun de ces médicaments. Le suivi médian a été de 62,5 mois (+/- 35,8). Ces médicaments n'ont pas eu d'impact sur la mortalité. L'entrée en institution des patients sous IAChE a été retardée par rapport à celle des patients non traités (HR : 0,37, IC 95% : [0,27 ; 0,49]). Cet effet a été accru par l'ajout de la mémantine (HR : 0,29, IC 95% : [0,1 ; 0,72]) (mémantine + IAChE vs IAChE seul). La non prise en compte de certains facteurs de confusion (ancienneté de la pathologie) et surtout sa méthodologie limite l'interprétation de ces résultats en termes d'efficacité.

[69] Bruhat C, Laine-Cessac P, Lagarce L, Diquet B. Specific dementia treatment: about life-threatening adverse effects from the French Pharmacovigilance System database. Fundamental & Clinical Pharmacology 20 (2006) 145–234 – Poster n°272 of 10th Annual meeting of French Society of Pharmacology, 73rd Annual meeting of Society of Physiology, 27th pharmacovigilance meeting, 54th APNET Seminar and 4th CHU CIC meeting (Corum Montpellier 10–12 April 2006).
[70] Lopez O. L. et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 80;[6]: 600-607.

- Une étude[71], publiée en 2010 avait pour objectif d'établir les effets de la rivastigmine pour réduire la durée d'un épisode de délire chez des patients de plus de 18 ans recevant déjà de l'halopéridol. Cette étude a été interrompue prématurément à la suite de l'observation d'une surmortalité dans le groupe rivastigmine (12.22%) par comparaison au groupe placebo (4.8%).

➢ TROUBLE GASTRO-INTESTINAUX

- Selon le RCP, les troubles gastro-intestinaux déjà décrits incluent nausées, vomissement, diarrhée (très fréquent) ainsi que douleur abdominale, dyspepsie (fréquent), ulcères gastriques (rare), hémorragie gastro-intestinale et pancréatite (très rare).
- La rivatigmine avait fait l'objet en 2001 d'une lettre aux prescripteurs aux Etats-Unis[72] et au Canada[73], leur recommandant, lorsque le traitement a été interrompu pendant plusieurs jours, de toujours le reprendre à la posologie la plus faible (1,5 mgx2/j) afin de réduire le risque de vomissements intenses et leurs éventuelles séquelles, graves. En effet des cas de rupture de l'œsophage ont été rapportés suite à des vomissements intenses.
- Depuis 2006, le RCP européen indique que « quelques cas de vomissement sévères ont été associés à une rupture de l'œsophage de fréquence indéterminée ».
- En mai 2011, la section mise en garde et précaution d'emploi du RCP a été modifiée afin de souligner que les effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissement, déshydratation) sont à prendre en compte, particulièrement chez les personnes de petit poids.

➢ TROUBLES CARDIOVASCULAIRES

- Selon le RCP, les effets cardiovasculaires incluent angine de poitrine (rare), arythmie, par exemple bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie et hypertension (très rare).

Bradycardie

- Le CRPV de Rennes[74] a présenté (sous forme de poster) le suivi prospectif sur 1 an de 120 patients déments recevant le donépézil (78 patients) ou la rivastigmine (42 patients) : 12 cas de malaise ou de perte connaissance ont été observés ou rapportés par la famille ou le soignants.

Données concernant les IAChE

- En 2005, une alerte émanant de l'autorité de santé[75] New Zélandaise mentionnait un risque de syncope et de bradycardie associé à la prise d'un IAChE.

---

[71] Van Eijk M, Roes K, Honing M et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet 2010;376(9755):1829-37.
[72] http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm173768.htm
[73] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2001/exelon_hpc-cps-fra.php
[74] Syncopes et inhibiteurs de la cholinestérase. Rev Prescrire 2003 ; 23 (245) : 836 (VIG) Commentaire : données du centre de pharmacovigilance de Rennes
[75] Syncope and dementia treatment-catching fall , June 2005 http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/syncope.htm

- Une étude rétrospective de cohorte (Gill et al, 2009[76]) fondée sur les données des bénéficiaires de l'assurance maladie de l'Ontario (Canada) a étudié la relation entre la prise d'un IAChE et la survenue de syncopes. Entre le 1 avril 2002 et le 31 mars 2004, 19 803 patients atteints de démence ayant été traité avec un IAChE ont été identifiés ainsi que 61 499 patients « contrôles » (c'est-à-dire non traité par IAChE). Les visites à l'hôpital pour syncope ont été plus fréquentes chez les patients recevant un IAChE que dans le groupe contrôle (31,5 vs 18,6 événements pour 1 000 patients-années, RR ajusté de 1,76 (IC 95% : [1,57 ; 1,98]). D'autres événements en rapport avec une syncope ont été également plus fréquemment rapportés chez les personnes traités par un IAChE : bradycardie (6,9 vs 4,4 événements pour 1 000 PA, RR : 1,69 (IC95% : [1,32 ; 2,15]), pose d'un stimulateur cardiaque permanent (4,7 vs 3,3 événements pour 1 000 PA, RR = 1,49 (IC 95% : [1,12 ; 2,00]) et fracture de hanche (22,4 vs 19,8 événements pour 1 000 PA, RR = 1,18 (IC 95% :: [1,04 ; 1,34]). Des résultats similaires ont été retrouvés selon des analyses complémentaires (appariement sur les comorbidités et utilisation de scores de propension).
- Une étude cas-témoin canadienne (Park-Willie et al, 2009[77]) a examiné les dossiers médicaux d'adultes résidents dans la province de l'Ontario. Chaque cas (161 patients hospitalisés pour bradycardie entre le 1 janvier 2003 et 31 mars 2008) a été apparié à 3 témoins (466 patients non hospitalisés pour bradycardie). Tous les patients avaient un IAChE dans les 9 mois précédents leur hospitalisation. L'âge moyen a été de 83 ans avec 51% de femmes. Parmi les cas, 22 avaient arrêté tout IAChE depuis au moins 6 mois et 139 avaient reçu un IAChE pendant les 3 mois précédant l'hospitalisation. Parmi les 466 témoins, 117 avaient arrêté tout IAChE depuis au moins 6 mois et 346 avaient reçu un IAChE pendant les 3 mois précédant l'hospitalisation. Le risque d'hospitalisation pour bradycardie a été augmentée chez les patients ayant reçu un IAChE dans les 3 mois précédent l'hospitalisation par rapport à ceux ayant arrêté le médicament au moins 6 mois avant l'hospitalisation (rapport de côtes/odds ratio (OR) ajusté = 2,13, IC 95% : [1,29-3,51]). Ce sur-risque a été similaire chez les patients ayant une pathologie cardiaque préexistante (OR = 2,25, IC 95% : [1,18 - 4,28]) et chez ceux traités par d'autres médicaments à effet bradycardisant [OR = 2,34, IC 95% : [1,16 - 4,71]]. Parmi les 161 cas, 17 (11%) ont nécessité la pose d'un stimulateur cardiaque et 6 (4%) sont décédés au cours de leur hospitalisation. Après leur sortie, plus de la moitié des patients (57%) ont repris un traitement par IAChE. Chez 3 (4%) d'entre eux la bradycardie a récidivé, nécessitant une nouvelle hospitalisation ou une consultation aux urgences dans les 3 mois.
- Une étude exposés/non exposés[78] a été réalisée sur la période janvier 1999-juin 2007 afin d'étudier l'association entre un premier diagnostic de bradycardie et la prise d'un IAChE et d'évaluer les conséquences cliniques de la bradycardie. Réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie des vétérans de la Nouvelle-Angleterre (USA), elle a inclus 3 198 patients exposés (2 888 au donépézil, 327 à la galantamine et 218 à la rivastigmine) et 8 130 patients non exposés. Ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 2 ans. Un risque accru de bradycardie a été mis en évidence chez les patients prenant un IAChE par rapport aux patients non traités (RR = 1,4, IC 95% : [1,1 ; 1,6]). Un effet dose-réponse a été observé pour le donépézil, le groupe le plus à risque étant celui recevant la plus forte posologie (HR = 2,1, IC 95% : [1,5 ; 2,9]). Les patients atteints de bradycardie ont été plus susceptibles de chuter, d'avoir une syncope ou de nécessiter la pose d'un stimulateur cardiaque que ceux sans bradycardie.

---

[76] Gill SS et AL. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. Arch Intern Med. 2009;169(9):867-873.
[77] Park-Wyllie LY et AL. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: a population-based study. PLoS Med 2009;6(9)):e1000157. Epub 2009 Sep 29.
[78] Hernandez RK et al. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. J Am Geriatr Soc 2009;57(11):1997-2003.

Risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaires cérébraux

- En 2009, le laboratoire avait proposé d'inclure les mentions « infarctus du myocarde » fréquent) et « accident vasculaire cérébral » (rare) dans le chapitre 4.8 Effets indésirables. L'EMA a considéré que les données fournies n'étaient pas assez robustes pour les ajouter au RCP.
- Le laboratoire a apporté au dossier une étude non publiée[79] dont le but était d'évaluer les effets indésirables cardiovasculaires. Cette étude a groupé les résultats de 6 études randomisées rivastigmine versus placebo d'une durée de 6 mois chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette étude a inclus 3 981 patients. L'incidence des ischémies cardiaques a été de 1,4% pour les patients sous rivastigmine et 0,9% chez les patients sous placebo. L'incidence des infarctus du myocarde a été de 0,5% sous rivastigmine et de 0,2% sous placebo. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux a été de 1,4% sous rivastigmine et 1,3% sous placebo. Le taux de mortalité toutes causes confondues a été de 0,7% sous rivastigmine et 0,4% sous placebo.

➢ TROUBLES NEURO-PSYCHIATRIQUES

- Selon le RCP, les effets indésirables neuropsychiatriques incluent « agitation, confusion, anxiété, céphalée, somnolence, tremblements », tous de survenue « fréquent » et « vertige » de survenue « très fréquent ». L'apparition de syndromes extrapyramidaux est « très rare » sous rivastigmine.
- Depuis mai 2011, le RCP comprend aussi l'effet indésirable « agression » (fréquence indéterminée).

➢ RISQUE D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Dans la mesure où les médicaments de l'Alzheimer s'adressent à des patients âgés ayant souvent des pathologies associés, le risque d'interaction médicamenteuse favorisée par la polymédication est à prendre en compte.

- L'association IAChE + antipsychotique (neuroleptique classique ou atypique) expose à une majoration des effets indésirables extrapyramidaux. Une augmentation de la mortalité sous neuroleptique a été observée chez les patients déments (pouvant être traités par IAChE). L'Afssaps[80] et la HAS[81] préconisent que la prescription d'un antipsychotique soit de courte durée, à faible posologie et ne soit envisagée qu'en cas de nécessité pour le patient ou son entourage.
- Les médicaments à effet atropinique sont susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs. Leur association avec un IAChE ou la mémantine devrait donc être évitée. Or, cette association a été rapportée dans le cadre d'un traitement d'une incontinence urinaire[82].
- De même, l'association d'un IAChE avec un médicament à effet bradycardisant, dépresseur de la conduction cardiaque ou pouvant induire des torsades de pointe augmente le risque d'arythmie cardiaque. Le risque de conséquences cliniques graves existe (cf. données décrites précédemment).

[79] Ballard, 2011 article non publié
[80] Cf. communiqués de l'AFSSAPS du 09/03/2004 sur la « Sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence » et du 09/12/2008 sur la « Sécurité d'emploi des antipsychotiques classiques chez les patients âgés déments.
[81] HAS et plan Alzheimer 2008/2012. Limiter la prescription de neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. Dossier de presse.
[82] Gill S. S. et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med 2005;165;(7):808-813.

- Une étude (Tavassoli et al, 2007[83]) a été réalisée par le CRPV de Toulouse, partir de la base nationale française de pharmacovigilance afin d'identifier les notifications spontanées d'interactions médicamenteuses (IAM) sous IAChE. Parmi les 1 058 notifications spontanées impliquant des IAChE jusqu'au 31 mars 2006, 376 ont été considérés comme des IAM. La proportion d'IAM a été similaire entre les trois médicaments. Néanmoins, la proportion d'effets indésirables dus à une IAM a été plus faible sous rivastigmine (7,2%) que sous donépézil (12,5%) et galantamine (11,6%). Au total, 118 IAM (31,4%) ont été la cause d'effets indésirables. Il s'agit le plus souvent (247 cas, 65,7%) d'IAM pharmacodynamique. Les IAM ont impliqué le plus souvent impliquaient des médicaments bradycardisants (bêtabloquant, digoxine, amiodarone, inhibiteurs calciques, 205 cas soit 54.5%) et des anticholinergiques (118 cas, 31.4%).

Effets indésirables et mésusage associés aux dispositifs transdermiques

- TROUBLES CUTANEES

Depuis décembre 2010, le RCP de la rivastigmine sous forme de dispositif transdermique a été modifié: les effets indésirables cutanés suivant, rash (fréquent), prurit, érythème, urticaire, vésicules, dermatite allergique (fréquence indéterminée) ont été inclus.
Le RCP précise que dans une étude en double aveugle de 24 semaines, les symptômes cutanés sévères les plus fréquemment rapportés ont été prurit et érythème. Dans la plupart des cas, les irritations cutanées ont été limitées au site d'application et ont entrainé 2.4% d'arrêt de traitement.

- Une étude[84] observationnelle internationale (France, Suède, Allemagne et Grèce) et prospective, réalisée à la demande de l'EMA, avait pour objectif de fournir des données d'utilisation, d'observance et de tolérance, des dispositifs transdermiques de rivastigmine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Les patients ont été suivis pendant une durée d'un an. Cette étude a inclus 1 263 patients : âgés de 76,7 (6,6) ans, 55,7% de femmes, 94,7% vivant chez eux et 52,8% d'entre eux avec des aides à domicile. Les effets indésirables cutanées ont concerné 31,3% des patients : des rougeurs pour 28,4% patients (dont 2,5% avec des événements indésirables graves), des prurits pour 19,5% des patients (dont 2,6 % avec des événements indésirables graves) ; des gonflements pour 10,1% des patients (dont 0,3 % avec des événements indésirables graves) et des douleurs et brûlures pour 9,3% des patients (dont 0,4 % avec des événements indésirables graves). Il est à noter que 14,7% des patients ont arrêtés le traitement par Exelon et principalement pour des effets indésirables (6,4% pour des évènements indésirables cutanés).

- MESUSAGE +/- SURDOSAGE

En mai 2010, l'Afssaps a adressé aux professionnels de santé une lettre[85] les informant d'erreurs médicamenteuses associées à l'utilisation des dispositifs transdermiques. Elles ont été à l'origine de surdosage se traduisant par des nausées, vomissement, diarrhées, hypertension et hallucinations. Les causes de ces erreurs médicamenteuses ont été le plus souvent l'oubli de retrait du dispositif transdermique précédent avant d'en appliquer un autre.
Ce mésusage a été confirmé par l'étude d'utilisation réalisée par la firme à la demande de l'EMA[22] (présentée plus haut). Sur les 1 263 patients inclus, 80 patients ont eu reçu au moins 1 dispositif transdermique alors que le précédent n'avait pas été retiré.

---

[83] Tavassoli N et AL, J. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). Drug Safety 2007;30(11):1063-71
[84] Prospective Observational Study on Exelon® Transdermal Patch Utilization, non publiée, février 2011
[85] Information destinée aux professionnels de santé concernant l'usage inadapté et les erreurs médicamenteuses associés aux dispositifs transdermiques d'Exelon ;
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/bb6803efa5ef72b5f09acad19a9a9b67.pdf

Conclusion
Le profil de tolérance de la rivastigmine (EXELON) apparait moins favorable que lors de la dernière évaluation. La rivastigmine est à l'origine d'effets gastro-intestinaux (fréquents) déjà décrits et exposant à des vomissements intenses, voire à une rupture œsophagienne en cas de progression posologique rapide. La rivastigmine expose aussi les patients à la survenue de bradycardie et de troubles du rythme cardiaque pouvant induire malaise, vertiges et syncopes notamment. Ces effets, prévisibles du fait de son mécanisme d'action, peuvent être à l'origine de chute et de fractures, nécessiter la pose d'un stimulateur cardiaque.
D'après les données disponibles, la rivastigmine ne semble pas exposer les patients à un risque d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral et à une surmortalité.
Le risque d'interaction médicamenteuse, favorisée par la polymédication, est à prendre en compte.
La forme transdermique de la rivastigmine expose à des effets indésirables cutanés et le risque de mésusage doit être pris en compte, des surdosages ayant été décrits.

Antagoniste des récepteurs de la NMDA

D- Mémantine (EBIXA)

Les données de tolérance sont à mettre en regard des données utilisation du produit qui sont estimée au 15 septembre 2010 à 5 513 543 patients-année depuis la commercialisation (15 mai 2002) par le laboratoire.

<u>Rappel des conclusions de la réévaluation par la commission de 2007</u>

L'autorisation de mise sur le marché d'EBIXA a été délivrée en Europe le 15 mai 2002. Lors de la dernière réévaluation (2007), il a été conclu que les principaux effets indésirables attendus avec la mémantine à une posologie comprise entre 10 et 20 mg/j sont des maux de tête, une somnolence, de la constipation et des vertiges. Dans les formes modérées, l'incidence de survenue des hallucinations a été plus faible chez les patients sous mémantine (0,8%) que chez ceux sous placebo (2,6%). Dans les formes sévères, il ne peut être exclu que la mémantine provoque ou aggrave des hallucinations (Cf. RCP).
Au vu des données cliniques limitées, le RCP d'EBIXA mentionne la nécessité d'une surveillance particulière chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque sévère ou une hypertension artérielle non contrôlée.

<u>Nouvelles données prises en compte</u>

➢ <u>DONNEES PROVENANT DES ETUDES COMPARATIVES</u>

- Rapport PenTAG (NICE, mars 2011) : la proportion des EI a été similaire dans les bras contrôle (73%) et placebo (74%). Les principaux EI ont été agitation et hypertension dans le bras mémantine et agitation et chute dans le bras placebo.
- Plusieurs revues narratives de la littérature[86,87] évaluant la tolérance de la mémantine ainsi qu'une analyse groupée[88] de la tolérance de 6 études randomisées mémantine versus placebo d'une durée d'au moins 24 semaines et leurs phases d'extension en ouvert ont été présentées par le laboratoire. Ce type de revues n'apporte

[86] R Farlow et al. Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. Drug Safety 2008;31(7):577-585.
[87] Kavirajan H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy. Expert Opin Drug Saf 2009;8(1):89-109.
[88] R Farlow et al. Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. Drug Safety 2008;31(7):577-585.

pas d'éléments nouveaux par rapport aux résultats figurant dans le rapport PenTAG plus récent et plus exhaustif.

➢ DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

- Le CRPV d'Angers a fait état des résultats d'une recherche des cas d'effets indésirables les plus graves notifiés dans la base de pharmacovigilance française sous IAChE et mémantine. Ce travail n'a fait l'objet que d'une publication sous forme de poster en 2006[89]. La recherche a identifié 52 cas engageant le pronostic vital ou décès imputés à des médicaments de la maladie d'Alzheimer : 21 cas concernaient la fonction cardiaque, 13 le système nerveux central. Les médicaments ont été le donépézil dans 20 cas, la rivastigmine dans 13 cas, la galantamine dans 9 cas et la mémantine dans 10 cas. La présentation de ces données, trop succincte, ne peut faire l'objet d'une analyse
- Une évaluation de la tolérance des médicaments de la maladie d'Alzheimer a été effectuée sur la base des notifications reçues par quatre centres de pharmacovigilance du Nord-ouest de la France90 depuis leur date de commercialisation jusqu'au 23 mars 2006. Soixante et onze (71) observations d'effets indésirables ont été analysées. Les effets indésirables notifiés ont été évaluées graves dans plus de la moitié des cas et ont concerné pour 1/3 la fonction cardiaque et pour 1/3 le système nerveux central.
- L'objectif principal de l'étude PEIMA (Afssaps) était d'évaluer la prévalence des effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les objectifs secondaires étaient d'identifier le médicament en cause et d'évaluer la gravité et le caractère évitable des effets indésirables.

Méthodologie : étude transversale un jour donné, multicentrique, réalisée par les 31 centres français de pharmacovigilance entre le 15 février et le 15 mai 2010 en France métropolitaine, au sein de structures d'accueil suivantes : consultations « Mémoire », établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unités de court séjour gériatrique (UCSG), unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (USSRG) et unités de soins de longue durée gériatriques (USLDG). Le critère principal d'évaluation a été « l'existence d'un effet indésirable médicamenteux chez un malade depuis au moins 24 heures, quelles qu'en soit sa gravité, sa date de survenue ou sa nature du médicament. »

Résultats : Un total de 1 332 patients (919 femmes, 69,0% et 413 hommes, 31,0%) atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome démentiel apparenté a été inclus en 3 mois, 61,3% des patients déments inclus souffraient d'une maladie d'Alzheimer. L'âge moyen des patients a été de 82,0 ± 8,0 ans [46-108] ; 681 (51,1%) vivaient à domicile dont 30,1% seuls, 651 (48,9%) en institution dont 514 (38,6%) en EHPAD et 137 (10,2%) en USLDG. La majorité des patients (1 272/1 332) avaient des comorbidités, 66,1% avec un index moyen de comorbidités de Charlson de 2,0 ± 1,4 [0-7]. Les pathologies associées les plus fréquentes ont été : HTA (12,6%), insuffisance rénale modérée à sévère (12,8%), diabète sucré (9,4%), dépression (6,4%) et arythmie cardiaque (5,3%). Les patients consommaient en moyenne 6,3 ± 3,1 médicaments (pour la démence ou non). Plus des 2/3 d'entre eux étaient à un stade modéré à sévère de démence, la démence évoluant depuis moins de 5 ans pour 78,7%.

[89] Bruhat C, Laine-Cessac P, Lagarce L, Diquet B. Specific dementia treatment: about life-threatening adverse effects from the French Pharmacovigilance System database. Fundamental & Clinical Pharmacology 20 (2006) 145–234 – Poster n°272 of 10th Annual meeting of French Society of Pharmacology, 73rd Annual meeting of Society of Physiology, 27th pharmacovigilance meeting, 54th APNET Seminar and 4th CHU CIC meeting (Corum Montpellier 10–12 April 2006).
[90] De La Gastine B, Mosquet B, Coquerel A. Evaluation de la tolérance des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer : analyse des notifications adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance du Nord Ouest de la France. Rev Geriatr 2007;32(8) :575-584.

Sur les 1 332 patients, 884 (66,4%) recevait un médicament de la maladie d'Alzheimer, 701 était traités en monothérapie (199 sous donépézil, 128 sous galantamine, 182 sous rivastigmine et 190 sous mémantine) et 183 en bithérapie (76 sous donépézil + mémantine, 57 sous rivastigmine + mémantine, 49 sous galantamine + mémantine et 1 sous donépézil + rivastigmine).
Le comité d'évaluation a retenu 69 effets indésirables chez 67 patients sur les 1 332 inclus :
La prévalence de survenue d'au moins un effet indésirable a été estimée à 5,03% (IC 95% : [3,86 - 6,20]). Il n'y a eu pas de différence entre les patients résidants à domicile et ceux en institution. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (23,2%) et du système nerveux (17,4%).
31,9% (22/69) des effets indésirables ont été considérés comme graves et ont concerné 21 patients sur 67 (31,3%) : troubles de la pression artérielle, chutes, hématomes et conséquences d'un surdosage médicamenteux.
47,8% des effets indésirables ont été jugés évitables (sur 60% de dossiers évaluables).
Les médicaments le plus souvent en cause ont été les médicaments de la maladie d'Alzheimer (28,9%) et les psychotropes 26,4%.
Les médicaments de la démence ont été souvent impliqués dans des problèmes digestifs et neurologiques.
La rivastigmine en application cutanée (patch) a été souvent impliquée dans des problèmes de tolérance cutanée locale.
13 interactions médicamenteuses pharmacodynamiques dont 9 jugées graves ont été notifiées.

Commentaires :

- sous-estimation probable de la prévalence des effets indésirables du fait de l'incapacité des patients à les verbaliser ou à se les rappeler et de la difficulté de les distinguer de l'évolution naturelle de la maladie.
- représentativité des patients : seuls les patients pris en charge dans des centres spécialisés ont été inclus.

Une analyse complémentaire par l'Afssaps est prévue fin 2011.
A travers de ces données générales, on peut constater que les effets gastro-intestinaux, cardiovasculaires et neuropsychiatriques sont les plus souvent rapportés.
Dans la mesure où ces médicaments s'adressent à des patients souvent polymédiqués, le risque d'interaction médicamenteuse sera aussi discuté.

➢ TROUBLES CARDIOVASCULAIRES

- Hypertension : selon le RCP, l'hypertension a été plus fréquente sous mémantine (4,1%) que sous placebo (2,8%) dans les essais cliniques.
- Insuffisance cardiaque : un bilan des données concernant l'insuffisance cardiaque lié à la mémantine a été réalisé par l'agence européenne. Au cours des essais cliniques, les insuffisances cardiaques sont apparues plus fréquentes avec mémantine que sous placebo (0.90% versus 0.53%). A la suite de ce bilan en octobre 2008, un amendement du RCP a été réalisée par l'EMEA[91] afin d'y ajouter l'« insuffisance cardiaque » comme effet indésirable « peu fréquent »[92].
- Bradycardie : une évaluation par le CRPV de Toulouse de la tolérance cardiovasculaire (notamment du risque de bradycardie) de la mémantine[93] a été effectuée à partir des notifications spontanées issues de la base nationale de pharmacovigilance française

[91] EMEA "rapporteur type II variation assessment report Axura/Ebixa", 26 septembre 2008.
[92] A noter que le RCP nord-américain fait état depuis 2003 d'un risque d'insuffisance cardiaque. Cf. Site www.fda.gov.
[93] Gallini A, Sommet A, Montastruc JL and the French Pharmacovigilance Network. Does memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2008;17(9):877-81

jusqu'à mai 2007. Trente six (36) cas d'effets indésirables cardiovasculaires sous mémantine ont été notifiés dont 18 cas de bradycardie. Parmi ces 18 cas de bradycardie, la mémantine était le seul médicament suspect dans 7 cas et la bradycardie a disparu après l'arrêt de la mémantine dans tous les cas sauf un. Cette étude soulève la question du risque de bradycardie sous mémantine.

- Les notifications spontanées graves enregistrées dans la base nationale française de pharmacovigilance sur une période 6 ans sous donépézil et mémantine ont été analysées en 2010[94]. 222 cas ont été rapportés sous donépézil et 95 cas sous mémantine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le donépézil ou avec la mémantine ont été la bradycardie (10% et 7%), une faiblesse (5% et 6%) et des convulsions (4% et 3%).

La bradycardie est un effet indésirable mentionné par le RCP nord-américain (Etats-Unis).

➢ TROUBLES NEUROPSYCHIATRIQUES

Selon le RCP, les effets indésirables « somnolence », « sensation vertigineuse » et « céphalée » ont un risque de survenue estimé « fréquent ». Les effets indésirables « confusion », « hallucination » et « trouble de la marche » sont considérés comme « peu fréquent » et les « convulsions » comme « très rare ».
Le RCP précise que « les cas rapportés d'hallucinations ont été observé chez des patients au stade sévère de la maladie ». Des réactions psychotiques de « fréquence indéterminée» ont été rapportées comme des cas isolés lors du suivi de pharmacovigilance.

➢ TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX

Selon le RCP, les effets indésirables gastro-intestinaux inclus « constipation » (fréquent), « vomissement » (peu fréquent).

Le RCP fait mention de cas isolés de pancréatites ; leur fréquence est indéterminée.

➢ AUTRES EFFETS INDESIRABLE AYANT FAIT L'OBJET DE MODIFICATION DE RCP

Les effets indésirables «infections fongiques », « dyspnée » et « hypersensibilité » ont été ajoutés à la section effets indésirable du RCP.

➢ SURDOSAGE, ERREUR D'ADMINISTRATION

- Surdosage : selon le RCP, de rares cas ont été observés lors du suivi de pharmacovigilance et au cours des essais cliniques. Ils ont été associés à des symptômes de faiblesses, fatigue, diarrhée, confusion, sensation ébrieuse, somnolence, vertige, agitation, agressivité, hallucination et troubles de la marche. Le cas de surdosage le plus extrême rapporté, a été la prise de 2 000 mg. Le patient a présenté des troubles du système nerveux central (10 jours de coma) suivi de diplopie et agitation. Le patient a guéri sans séquelle.
- Erreur d'administration : depuis juin 2010, un nouveau système d'administration en pompe doseuse pour la solution buvable a été commercialisée par le laboratoire pour limiter les erreurs d'administration. Ce système est destiné à remplacer le système compte goutte. En octobre 2010, une lettre aux prescripteurs[95] apporte des informations

[94] Babai S et AL.Comparison of adverse drug reactions with donepezil versus memantine: Analysis of the French pharmacovigilance database",Thérapie, Mai-Juin 2010.

[95] Lettre d'information destinée aux professionnels de santé sur la survenue de cas de surdosage dus à des erreurs d'administration d'EBIXA (chlorhydrate de mémantine) solution buvable. 15 octobre 2010. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Survenue-de-cas-de-surdosage-dus-a-des-erreurs-d-administration-d-Ebixa-R-chlorhydrate-de-memantine-solution-buvable-Lettre-aux-professionnels-de-sante.

sur des cas d'erreurs d'administration avec le nouveau système par pompe doseuse. Des cas de surdosages ont été rapportés suite à une confusion entre les doses dispensées par la nouvelle pompe doseuse et celles dispensées par le compte-gouttes ; 7 cas d'erreurs d'administration avec le nouveau système ont été rapportés. Aucun n'a été associé à un décès. Un patient a été hospitalisé pour des raisons inconnues et s'est rétabli. Deux patients ont présenté un endormissement et une somnolence, Aucun effet indésirable n'a été rapporté pour les cinq autres patients.

➢ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Dans la mesure où les médicaments de l'Alzheimer s'adressent à des patients âgés ayant souvent des pathologies associées, le risque d'interaction médicamenteuse favorisée par la polymédication, est à prendre en compte.

Le RCP précise que les effets de la L-Dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés en cas d'association avec la mémantine. Les effets des neuroleptiques peuvent être diminués en revanche.

Un risque de surdosage (théorique) en mémantine en cas d'association avec la cimétidine, la ranitidine, la quinidine et la nicotine (fumeurs) est aussi possible.

L'effet antihypertenseur de l'hydrochlorothiazide peut être diminué (par diminution des taux plasmatiques) en cas d'association avec la mémantine.

A noter que lors du suivi de pharmacovigilance, des cas isolés d'augmentation de l'INR ont été rapportés lors de la prise concomitante de warfarine.

Conclusion

Le profil de tolérance de la mémantine parait globalement bon. Ce médicament fait l'objet de peu de publications de pharmacovigilance.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hypertension, la somnolence, des maux de tête et des sensations vertigineuses.

Depuis la réévaluation de 2007, le RCP fait état d'un risque possible d'insuffisance cardiaque. Le risque de bradycardie a aussi été décrit.

Le risque d'interaction médicamenteuse et d'effet indésirables suite à des surdosages parait faible.

E- DONNEES PROVENANT DES ETUDES AYANT COMPARE DEUX IAChE

Cette recherche a pu identifier 4 essais randomisés comparant les IAChE, deux comparant les 3 IAChE et un comparant donépézil à rivastigmine et le dernier comparant donepezil à galantamine. Les caractéristiques des études ont été développées dans la partie efficacité.

Dans l'étude comparant donepezil à Galantamine[96], 54 des 63 patients randomisés ont complété l'étude. Les sorties d'étude pour cause d'événements indésirables sont comparables 4 pour le bras galantamine et 5 pour le bras donepezil. Aucun événement indésirable n'est significativement plus important dans un bras ou dans l'autre.

Dans l'étude comparant donépézil à rivastigmine[97], 578 des 994 ont complété l'étude : 261 des 495 (52.7%) randomisé dans le groupe rivastigmine et 317 des 499 (63.5%) dans le groupe donepezil. Parmi les patients randomisés dans le groupe rivastigmine 129 n'ont pas complété l'étude pour cause d'événements indésirables et 80 dans le groupe donepezil. Parmi les événements indésirables rapportés, les troubles digestifs (anorexie, vomissement et nausées) sont significativement plus importants dans le bras rivastigmine que dans le bras donepezil.

Dans la première étude[98] comparant les 3 IAChE, aucun détail n'est pas disponible par rapport aux sorties d'étude. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les 3 produits concernant les événements indésirables, sûrement dû au faible effectif de l'étude (101 patients).

Dans la deuxième étude[99] comparant les 3 IAChE, 10 des 63 patients randomisés n'ont complété pas l'étude dont 8 pour événements indésirables. Aucune différence significative n'a pas pu être mise en évidence concernant les événements indésirables, sûrement dû au faible effectif de l'étude.

---

[96] Ancoli-Israel S, Amatniek J, Ascher S, Sadik K, Ramaswamy K. Effects of galantamine versus donepezil on sleep in patients with mild to moderate Alzheimer disease and their caregivers: a double-blind, head-to-head, randomized pilot study. Alzheimer Disease & Associated Disorders 2005; 19(4):240-245

[97] Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe

[98] Cumbo E. Differential effects or rivastigmine, galantamine and donepezil on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: 18-month, randomized, open-label trial. Primary Care and Community Psychiatry 2005; 10(3):95-102.

[99] Nordberg A, rreh-Shori T, Peskind E, Soininen H, Mousavi M, Eagle G, Lane R. Different cholinesterase inhibitor effects on CSF cholinesterases in Alzheimer patients. Current Alzheimer Research 2009; 6(1):4-14.

5. DONNEES PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUES

5.1. Données d'utilisation (cf. annexe II)

Les données d'utilisation disponibles depuis 2007 corroborent les conclusions de la première réévaluation :

- globalement, un tiers des sujets présentant une MA n'est pas traité par médicaments spécifiques. Quand ils le sont, c'est le plus souvent par donépézil.
- bien que les indications et les posologies soient globalement respectées, le respect de l'AMM n'est pas optimal. L'utilisation de posologies inférieures aux recommandations expose au risque d'effets secondaires en posant la question de la perte d'efficacité des produits prescrits.
- pour la mémantine, les données disponibles suggèrent que le stade de sévérité à la mise sous traitement n'est pas respecté.
- l'association entre IAChE et mémantine, dont l'efficacité n'a pas été démontrée, est fréquente.
- l'association aux psychotropes est fréquente.
- les associations à risque iatrogène potentiel ne sont pas négligeables.
- la persistance est faible.

5.2. Données d'efficacité en conditions réelles d'utilisation (cf. annexe II)

Les données épidémiologiques concernant l'impact des médicaments spécifiques de la MA sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable.
De manière générale, la transposabilité des résultats de ces études à la pratique courante n'est pas assurée du fait :

- d'une qualité méthodologique discutable
- du choix des échelles utilisées pour évaluer l'état de santé des sujets
- des critères utilisés pour le diagnostic de la MA
- du biais de sélection des sujets inclus dans ces études
- du taux de perdus de vue lors du suivi des sujets inclus dans les cohortes
- de la non prise en compte de facteurs de confusion potentiels, des changements entre traitements
- de résultats souvent à la limite de la significativité et dont la pertinence clinique reste à démontrer
- d'un manque de puissance de certaines études ne permettant pas de conclure
- de la rareté des études françaises réalisées depuis la première réévaluation dans ce domaine.

6. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prise en charge est de traiter les symptômes de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients, de retarder l'entrée en institution, de réduire la morbimortalité et de soulager la charge des aidants.

La maladie d'Alzheimer étant une maladie évolutive à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de déceler précocement l'aggravation clinique et de permettre une prise en charge coordonnée entre les différents acteurs.

La prise en charge des patients requiert de la part de soignants des compétences spécifiques, notamment pour savoir réagir face aux troubles du comportement.
La prise en charge des patients peut aussi justifier la prescription de psychotropes en cas de nécessité et pour une période aussi courte que possible.

Des traitements non médicamenteux[100] peuvent être aussi utilement envisagés ; ils sont notamment utiles pour lutter contre le déclin cognitif :

- intervention de type psychosocial/psychoéducation : impact sur les soignants informels et sur l'institutionnalisation
- formation du personnel soignant en institution
- programmes d'activité physique
- stimulation/entrainement cognitif du patient.

Le soutien psychologique des aidants parait aussi indispensable.

Place des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer
Compte tenu des limites et des incertitudes importantes sur les données cliniques solides actuellement disponibles (durée d'effet établi à court terme, incertitudes sur la pertinence des effets cliniques, risque d'effets indésirables graves), la prescription de ces médicaments repose sur des considérations largement empirique (avis des aidants, expérience des praticiens, bon sens). La prise en compte des problèmes liés à une polymédication doivent peser dans les choix retenus. Une réévaluation régulière de la prescription est nécessaire pour s'assurer que le patient tire un bénéfice tangible des traitements. La prise en charge des patients ne peut et ne doit pas se limiter à la prescription de ces médicaments. Elle nécessite une coordination avec les acteurs sociaux et le rôle des aidants familiaux est essentiel.

NB. Les documents suivants peuvent être consultés à titre informatif[101,102,103,104].

[100] KCE reports 160B. Démence : quelles interventions non pharmacologiques ? Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Bruxelles 2011.
[101] NICE Technology appraisal guidance 217. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Review of NICE technology appraisal, guidance 111, march 2011.
[102] EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. European Journal of Neurology 2010;17:1236-48.
[103] National Institute on Ageing, NIH and US Department of Health and Human Services. Progress Report on Alzheimer's disease. Translating New Knowledge, 2009.
104 John T O'Brien, Alistair Burns on behalf of the BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs:a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 2011 ;25(8) 997–1019.

Quel médicament et à quel stade de sévérité ?

- Chez les patients diagnostiqués à un stade léger de la maladie d'Alzheimer (MMSE), on peut utiliser un IAChE (donépézil notamment). Un IAChE ne devrait pas être prescrit en cas de syndrome pré-démentiel.
- Chez les patients diagnostiqués à un stade modéré à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (MMSE), on peut utiliser en 1ère intention un IAChE (par exemple 5 mg/j de donépézil). Il n'y a pas d'argument solide néanmoins pour privilégier un médicament de cette classe plutôt qu'un autre. Le choix de la posologie minimale (évaluée comme la plus efficace) est recommandée pour limiter le risque de survenue des effets indésirables. L'intérêt d'administrer la rivastigmine sous forme de dispositif transdermique (patch) par rapport à la voie orale est discutable, un possible risque de mésusage aux conséquences parfois graves étant possibles.
- En cas d'intolérance ou de contre-indication, la mémantine peut représenter une alternative : son efficacité parait moins bien établie mais elle a un profil de tolérance différent.
- Chez les patients diagnostiqués à un stade sévère de la maladie d'Alzheimer (MMSE), seul la mémantine a une AMM. A ce stade de sévérité, le bénéfice clinique attendu est cependant très limité.
- La diminution des troubles du comportement (agitation, agressivité par exemple) et/ou la réduction de prescription des psychotropes par la mémantine et les IAChE ne sont pas clairement établies.

Intérêt de la bithérapie

- L'intérêt d'associer deux médicaments de même classe n'est pas démontré.
- L'intérêt d'associer deux médicaments de classe différente (un des IAChE + mémantine) n'est pas démontré.

Suivi du traitement

- Un suivi régulier des patients est indispensable ; il visera notamment à vérifier l'efficacité des traitements prescrits et la survenue des effets indésirables. La prise en compte des conséquences liées aux interactions médicamenteuses est aussi importante.
- La poursuite du médicament au-delà de 6 mois doit faire l'objet d'une réévaluation attentive en tenant compte de l'avis de l'aidant. Si le patient a atteint les objectifs fixés pour son traitement (stabilisation ou ralentissement du déclin cognitif par exemple) et en l'absence d'effets indésirables graves et/ou altérant la qualité de vie selon le patient et/ou l'aidant, ce dernier peut être renouvelé 1 fois.

L'évaluation de l'efficacité doit concerner plusieurs domaines (par exemple, fonctionnement intellectuel y compris la mémoire, humeur, comportement, autonomie pour les activités de la vie quotidienne et domestique, interaction sociale).

En cas d'aggravation des symptômes ou de survenue d'effets indésirables graves ou gênants pour le patient et de nature à altérer leur qualité de vie, l'arrêt du médicament doit être envisagé. La substitution par un médicament de même classe ou d'une autre classe peut être envisagée sachant que l'intérêt de cette stratégie reste mal évaluée et que l'intérêt thérapeutique des médicaments au long cours reste à établir.

On ne sait pas s'il existe un intérêt pour le patient de poursuivre le traitement au-delà de 1 à 2 ans de traitement. Et le risque de survenue d'effets indésirables graves et de mésusage augmente avec la durée de traitement et l'avancement de la maladie.

7. CONCLUSION

Une efficacité versus placebo principalement établie sur la cognition à court terme mais de pertinence clinique discutable

La documentation des bénéfices cliniques (quantité d'effet) a justifié la réalisation de méta-analyses des études de plus haut niveau de preuve (randomisées, en double aveugle, analysées en intention de traiter). De nombreuses revues systématiques et méta-analyses ont été publiées ces dernières années, au fur et à mesure de la publication des résultats des études.

Les méta-analyses complètes et les plus méthodologiquement satisfaisantes s'avèrent être celles réalisées par le groupe PenTAG ; ce travail a été menée par une équipe de recherche indépendante en utilisant les données les plus récentes. Elles confirment une supériorité des IAChE par rapport au placebo. L'efficacité reste principalement documentée sur les troubles cognitifs après 6 mois de traitement avec une taille d'effet modeste et de pertinence clinique discutable. L'efficacité sur des critères cliniques majeurs (mortalité, retard à l'entrée en institution) n'est pas établie.

La question de l'intérêt clinique de la mémantine est tout particulièrement soulevée. Mais, les données cliniques disponibles de bonne qualité ne permettent pas de considérer de différence d'effet entre les différents IAChE et entre les IAChE et la mémantine.

Les auteurs du rapport ont relevé un certain nombre de limites :

- La durée du suivi des essais a été au maximum de six mois ce qui rend très difficile l'extrapolation de manière fiable des résultats à moyen et long terme.
- Il y a un manque de preuves provenant des essais sur les résultats clés tels que la mortalité, l'institutionnalisation, l'impact sur le temps soignant et la prescription d'antipsychotiques.
- Aucun des essais n'a réalisé des analyses en sous-groupe sur la gravité de la maladie. Il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité des traitements pour les MA d'intensité légère, modérée ou sévère séparément.
- Globalement la qualité des essais a été estimée modérée à faible, avec un manque d'information pour apprécier la qualité des essais, ce qui ajoute à l'incertitude des résultats.
- L'utilisation de méthodes LOCF et OC pour la comptabilisation des données manquantes peut avoir surestimé le bénéfice du traitement par les médicaments.
- Certaines des mesures utilisées dans les essais sont insensibles à l'évolution de la MA (ADAS-cog, MMSE). Par conséquent, les effets du traitement peuvent avoir été sous-estimés dans certains cas.
- Les recherches ont été limitées à la langue anglaise et française.

Le rapport PenTAG soulève d'autres remarques, notamment la prise en compte insuffisante des données des effets indésirables et l'ambigüité des conclusions.

Par ailleurs, la question de la transposabilité des résultats des essais cliniques se pose : sélection des patients, qualité du diagnostic et du suivi, impact des coprescriptions, durée du traitement etc.

La Commission relève que les questions soulevées au moment de la réévaluation de 2007 n'ont pas reçus de réponses depuis. En particulier, le possible effet structurant évoqué par plusieurs experts n'est pas établi. Les données disponibles ne permettent pas de comparer les performances respectives de ces médicaments. Il n'y a pas de preuve en faveur de la bithérapie IAChE + mémantine ou entre IAChE. La documentation de l'efficacité au-delà de 6 mois reste insuffisante. Leur intérêt à un stade évolué nécessitant l'institutionnalisation des patients (et à un stade pré-démentiel) n'est pas établi.

L'impact sur la qualité de vie reste hypothétique.

En revanche, la Commission prend acte des témoignages et de l'expérience clinique des experts qu'elle a sollicités ; ces médicaments, prescrits notamment aux stades modérés à modérément sévères de la maladie, peuvent améliorer ou stabiliser durant quelques mois l'état clinique de certains de leurs patients (apathie, humeur, « présence », comportement de façon générale). Dans plusieurs études cliniques, les médecins et/ou leurs aidants ont rapporté une amélioration clinique globale, après 6 mois de traitement, sous traitement. Un impact quoique très modeste sur le retentissement des activités de la vie quotidienne a aussi été rapporté et établi (cf. études comparatives randomisées versus placebo et leur méta-analyses). L'existence de patients « plus répondeurs au traitement » a été soulevée par les experts. Dans l'état actuel des connaissances, le repérage a priori de ces patients ne peut pas être réalisé. Aucune étude clinique prospective de bonne qualité n'est en cours pour tenter de caractériser ces patients.

La Commission note également qu'il n'existe pas à cette date d'alternative médicamenteuse à ces médicaments.

Des effets indésirables digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques pouvant être graves jusqu'à nécessiter l'arrêt du médicament

L'analyse des effets indésirables se fonde sur le RCP des médicaments réévalués, sur les données des essais cliniques et sur les études observationnelles retenues.

Le rapport PenTAG reprend les données des essais randomisés, contrôlés. Les données provenant d'analyses groupées de ces études ou de méta-analyses réalisées avant celles du groupe PenTAG n'ont pas été prise en compte. Du fait de leurs faibles effectifs, de leur durée le plus souvent limitée à 6 mois, seuls les effets indésirables fréquents ont été mis en évidence dans ces essais. Les effets indésirables peu fréquents ont donc été recherchés à partir des notifications spontanées, des analyses des bases de données de pharmacovigilance rapportées dans la littérature et les alertes de sécurité adressées aux professionnels de santé.

Les effets indésirables observés sous traitement peuvent aussi être expliqués par l'évolution de la maladie et les comorbidités.

La survenue de troubles digestifs parfois graves a été établie dans les études cliniques. D'autres effets ont été mis en évidence par plusieurs études pharmaco-épidémiologiques internationales (notamment bradycardie, syncopes, troubles neuropsychiatriques). Dans les études cliniques, ces effets ne sont probablement pas mis en évidence du fait :

- de la faible fréquence de ces EI, durée des études (courtes), avec un faible effectif ?
- de la non représentativité des populations incluses (patients sélectionnés) ?
- des arrêts de traitement qui les éliminent au moment de la lecture des résultats finaux
- du manque de leur prise au sérieux (ex troubles digestifs).

Les effets indésirables peuvent être graves et nécessiter l'arrêt définitif du traitement (jusqu'à 30% d'arrêt dans les études cliniques).

Dans l'état actuel des connaissances, les médicaments ne semblent pas avoir d'effet sur la mortalité des patients (ni réduction ni augmentation de celle-ci).

Des données d'utilisation confirmant le risque d'effets indésirables du fait de la polymédication habituelle chez les patients concernés

Selon les données d'utilisation analysées, les conditions de prescription sont en général conformes aux AMM (indication, posologie). Cependant, bien que son intérêt ne soit pas démontré, la part des bithérapies associant un IAChE à la mémantine n'est pas négligeable.

Les coprescriptions avec des psychotropes sont aussi rapportées fréquemment.

La polymédication, observée fréquemment chez ces patients, expose au risque d'interactions médicamenteuses. Le risque d'effets indésirables, notamment dans le domaine cardiovasculaire et neuropsychiatrique, est alors accru.

Les données épidémiologiques concernant l'impact des médicaments spécifiques de la MA sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable sur la santé publique.

8. RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

8.1. Réévaluation du Service Médical Rendu (SMR)

- La maladie d'Alzheimer est une maladie fréquente et grave

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. Ses causes seraient multifactorielles, l'augmentation de l'âge apportant le plus grand risque. Jusqu'à 5% des cas sont liés à des causes génétiques, l'histoire médicale et de vie seraient également des facteurs contributifs. La MA est définie par l'association d'un syndrome démentiel et par l'existence de lésions cérébrales spécifiques à l'examen histologique du cerveau (perte neuronale, présence de dégénérescences neuro-fibrillaires et de plaques amyloïdes). Le syndrome démentiel est caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade. L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis à vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (apathie, agitation, agressivité, fugues, délires, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé.

Intérêt de santé publique rendu :

Le fardeau de santé publique représenté par la MA est majeur compte tenu :

- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;

- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;

- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Dans la sous-population des sujets atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie (pour la mémantine), tout comme dans celle des sujets atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie (pour le IAChE), le fardeau reste majeur.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2008-2012).

Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un bénéfice faible des traitements sur la cognition, le fonctionnement global et sur les activités de la vie quotidienne des patients par rapport au placebo.

Néanmoins, l'impact rendu par ces médicaments dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :

- la question de la transposabilité des résultats d'efficacité se pose dans la mesure où les traitements n'ont été évalués que dans le cadre d'essais cliniques dont la durée était limitée le plus souvent à 6 mois et dans lesquels la présence d'un aidant était le plus souvent requise.

- les données sur les critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les traitements spécifiques de la MA n'est toujours pas démontré.

- Il n'existe pas d'autres médicaments ayant une indication validée (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. D'autres interventions thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (cf. stratégie thérapeutique) peuvent être envisagées pour prendre en charge les patients.
- Ces médicaments, à visée symptomatique, sont des traitements de 1ère intention ou de 2ème intention.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables, similaire, est jugé faible : la taille d'effet attendu est au mieux modeste (effet essentiellement sur les troubles cognitifs après 6 mois de traitement) et au prix du risque de survenue d'effets indésirables pouvant nécessiter l'arrêt du traitement (troubles digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques notamment) et d'interactions médicamenteuses.
- les données de pharmaco épidémiologie concernant le bénéfice pour les patients en conditions réelles d'utilisation des traitements spécifiques de la MA sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable.

Il serait donc nécessaire que des données de qualité soient disponibles en France chez les personnes atteintes de MA permettant de documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie, leurs modalités de prise en charge, ainsi que les critères de santé publique (bénéfice pour le patient à moyen et long terme, impact sur l'organisation des soins, etc.).

Dans le souci de ne pas priver certains patients de l'éventuel bénéfice clinique observé à court terme avec les médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, leur service médical rendu est faible.

Recommandations sur la durée de prescription :

Plusieurs arguments plaident en faveur d'une durée de traitement limitée à 1 année.

La démonstration de l'efficacité des médicaments réévalués (ARICEPT, EXELON, REMINYL et EBIXA) a été faite par des études contrôlées versus placebo dont la durée a été de 3 à 6 mois dans la majorité des cas alors que la maladie d'Alzheimer évolue sur plusieurs années (5 à 10 ans).

Lors de la précédente réévaluation (2007), la Commission avait relevé que « seules deux études ont eu des durées de suivi de 1 à 2 ans (donépézil, rivastigmine). L'existence d'un effet (bénéfice) à long terme n'a donc pas été établie, alors que ces médicaments sont prescrits de manière prolongée - plusieurs mois à plusieurs années - chez ces patients. Les pourcentages élevés d'arrêts en cours d'études liés à des intolérances[105] soulignent aussi l'importance de documenter l'effet de ces traitements au long cours.» Les observations issues des phases d'extension suggèrent que l'effet des traitements pourrait se maintenir au-delà de 1 an mais l'interprétation de ces données doit être prudente, notamment en raison de biais ayant pu influer sur leurs résultats : comparaison historique, sélection de sous-groupes particuliers de patients « en bonne santé », « à un stade peu sévère », données extrapolées pour le groupe placebo.»

[105] Parmi ces deux études, une seule (Bullock et al, 2005) a eu une durée de plus de 1 année. Dans cette étude, le taux d'arrêt de traitement après 2 années a été de 42% (pour 994 patients évalués) dont 65% étaient dues à des effets indésirables ou liés au décès du patient. Après 2 ans de suivi, le déclin du score entre les deux groupes de traitement n'a pas été statistiquement différent chez les patients des deux bras : rivastigmine, déclin de 9,30 points ; donépézil, déclin de 9,91 points selon l'analyse en ITT-LOCF. Pour rappel, l'hypothèse initiale était d'observer une différence significative de 4 points entre les deux groupes de traitement. Cette étude ne permet pas de conclure à l'équivalence entre ces deux médicaments et l'absence de bras placebo est regrettable pour juger de l'efficacité.

Depuis, aucune étude nouvelle de bonne qualité méthodologique n'a documenté l'efficacité au-delà de 6 mois de traitement.

Dans les études disponibles après 6 mois de traitement, la taille d'effet, en comparaison au placebo, est modeste ; la pertinence clinique des différences observées est discutable. Les échelles utilisées font l'objet de critiques par les experts. Elles soulèvent des problèmes métrologiques, de mise en œuvre pratique et de pertinence clinique.

Au total, il apparaît donc difficile d'affirmer que les malades vont tirer un bénéfice de ces traitements après une période de 12 mois.

Par ailleurs, ces médicaments exposent les patients à des effets indésirables. Certains sont graves et peuvent nécessiter l'hospitalisation du patient (syncope, chutes par exemple). D'autres, fréquents, sont de nature à altérer la qualité de vie (diarrhées, nausées et vomissements, troubles du sommeil, vertiges, perte d'appétit par exemple). Les effets indésirables ont été à l'origine dans les études contrôlées d'arrêt de traitement. Le risque de survenue d'interactions médicamenteuses doit aussi être pris en compte chez ces patients fréquemment polymédiqués.

Puisque l'effet attendu avec ces médicaments est imprévisible, limité dans le temps et de pertinence clinique discutable et pour réduire le risque de survenue d'effets indésirables graves ou altérant la qualité de vie du patient, la Commission propose que :

en concertation avec le patient si possible et l'aidant :

- l'opportunité de la prescription soit réévaluée après les premiers 6 mois de traitement afin de vérifier que le médicament a été efficace (objectivation d'une stabilisation voire d'un ralentissement du déclin cognitif par exemple) ou qu'il n'altère pas la qualité de vie du patient.

  La poursuite du médicament chez les patients « répondeurs» ou la substitution d'un médicament par un autre est alors envisageable.

Et que :

- devant l'absence de preuve solide démontrant l'utilité de la poursuite de ces médicaments au long cours et devant les risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses qui augmentent avec la durée d'exposition (comme avec tout médicament), la poursuite du traitement au-delà de 1 an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue.

8.2. Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

La Commission considère que les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle de ces médicaments depuis leur commercialisation ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance. Les « ASMR » rendues par les quatre médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et réévalués, doivent donc être considérées comme identiques.

La Commission de la transparence considère que ces médicaments n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans leurs indications AMM. Cet avis se fonde sur les données cliniques disponibles d'efficacité montrant une taille d'effet au mieux modeste, établies à court terme principalement sur les troubles cognitifs, le risque de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses et sur le manque de données établissant un intérêt thérapeutique à long terme.


ANNEXE 1

Des Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) :

A. DONEPEZIL (ARICEPT)

A.1. Résumé des données disponibles

A.1.1. Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation du 20 juin 2007

Les données provenant de la méta-analyse Cochrane (2006)[1] ont confirmé qu'un traitement par donépézil 5 ou 10 mg/j chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer était plus efficace que le placebo en termes d'évolution des fonctions cognitives et d'impression clinique globale des soignants (14 études cliniques) après 3 mois, 6 mois et 1 an de traitement.

A noter que, selon les auteurs de ce travail, ce bénéfice a été établi chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer à un stade de sévérité qualifié de léger à sévère (hors AMM actuellement). Un bénéfice sur les activités de la vie quotidienne et sur les troubles du comportement associés a aussi été observé. Cet impact, modeste, est moins bien documenté. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. La quantité d'effet attribué au donépézil à raison de 5 ou 10 mg/j n'a pas été importante pour l'ensemble des critères évalués et la question de la pertinence clinique des effets observés se pose, tant du point de vue de la taille de l'effet que de son impact réel pour les patients : pour illustration, un écart de 2,8 points sur un score composite de l'échelle ADAS-Cog de 70 points pour les fonctions cognitives.

Le choix de la posologie à 10 mg/j de donépézil par rapport à celle de 5 mg/j peut se discuter au vu des résultats observés : bénéfice clinique supplémentaire à 10 mg/j globalement marginal (aucune différence entre les deux dosages selon l'évaluation aux échelles CIBIC plus, CDR-SB et MMSE et différence de 1 point sur l'ADAS-Cog) mais meilleure tolérance à la posologie de 5 mg/j.

A noter que les études les plus récentes n'ont pas évalué la posologie de 5 mg/j.
On ne dispose pas de donnée permettant d'apprécier l'effet du donépézil à plus long terme. Les auteurs de la méta-analyse rappellent la nécessité d'étudier la durée optimale de traitement et les indicateurs d'arrêt du traitement pour absence de bénéfice (implications for research).

A.1.2. Nouvelles données cliniques d'efficacité

Dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, aucune nouvelle étude randomisée comparant donépézil au placebo n'a été présentée par le laboratoire.

<u>Résumé du rapport PenTAG (NICE 2011)</u>

Les auteurs indiquent qu'aucune nouvelle revue systématique ou méta-analyse de bonne qualité méthodologique selon les recommandations PRISMA[2] n'a été retrouvé depuis 2004.

Cinq nouvelles études cliniques randomisées versus placebo ont été prises en compte[3,4,5,6,7]. Leur plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de leur validité interne

1 Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No : CD001190. DOI:10.1002/14651858.CD001190.pub2
[2] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ (Clinical research ed) 2009;339(jul21_1):b2535.
[3] Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: A comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. European Journal of Neurology 2006;13(9):981-985.

sont présentés dans le rapport (cf. tableaux 3, 4 et 5). A noter que leur qualité méthodologique n'a pas été jugée bonne et que leur durée ne dépasse pas 6 mois.

Une analyse en intention de traiter n'a été présentée que pour deux des nouvelles études. Les trois autres études utilisent pour méthode de gestion des données manquantes une analyse en OC (observed case(s)) qui tend à surestimer les résultats en faveur du donépézil.

Des données nouvelles sont disponibles pour 5 études sur la cognition (tableau 6) et pour une étude sur le retentissement sur les activités de la vie quotidienne (tableau 7) et sur l'impression clinique globale de changement (tableau 8). Il n'y a pas de nouvelle donnée pour pouvoir réévaluer la taille d'effet sur les troubles du comportement, la qualité de vie et les effets indésirables.

Les études retenues[8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23] par le NICE en 2004 avaient été prises en compte lors de la réévaluation de 2007 par la Commission.

[4] Dos Santos Moraes WA, Poyares DR, Guilleminault C, Ramos LR, Ferreira Bertolucci PH, Tufik S. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: A double-blind placebo-controlled study. Sleep 2006;29(2):199-205.
[5] Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: A double-blind, placebo-controlled study. Chest 2008;133(3):677-683.
[6] Peng DT, Xu XH, Wang LN. Efficiency and safety assessment of donepezil for treating mild and moderate Alzheimer disease. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005;9(13):170-172.
[7] Winstein CJ, Bentzen KR, Boyd L, Schneider LS. Does the cholinesterase inhibitor, donepezil, benefit both declarative and non-declarative processes in mild to moderate Alzheimer's disease? Current Alzheimer Research 2007;4(3):273-276.
[8] Bentham P, Gray R, Raftery J, Hills R, Sellwood E, Courtney C, Farrell D, Hardyman W, Crome P, Edwards S, Lendon C, Lynch L. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004; 363(9427):2105-2115.
[9] Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moeller HJ, Rogers SL, Friedhooff LT. The effects of donepezil in Alzheimer's disease: results from a multinational trial. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 1999; 10(3):237-244.
[10] Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P, Donepezil M. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. Current Medical Research and Opinion 2002; 18(6):347.
[11] Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, Walsh KL, Corwin C, Daffner KR, Friedman P. Donepezil Therapy in Clinical Practice: A Randomized Crossover Study. Arch Neurol 2000; 57(1):94-99.
[12] Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, Pandita-Gunawardena ND, Hogg F, Clare C, Damms J. The efficacy of donepezil in the
Confidential material highlighted and underlined PenTAG 2010 treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Neurology 2004; 63(2):214-219.
[13] Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 11(6):299.
[14] Krishnan K, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. American Journal of Psychiatry 2003; 160(11).
[15] Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. Neurology 2001; 57(3):481.
[16] Johannsen P, Barcikowska M, Dautzenberg P, Hampel H, Hasselbalch S, Sakka P, Tilker H, Tury F, Qvitzau S, Richardson S, Xu Y, Schwam E, Schindler R. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients with apparent initial cognitive decline demonstrate significant benefits when therapy is continued: results from a randomised, placebo-controlled trial. International Psychogeriatrics 2003; 15: 106-107.
[17] Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y, Richardson S, Qvitzau S, Schindler R. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: A study of donepezil in Alzheimer's disease. CNS Drugs 2006; 20(4):311-325.
[18] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1998; 50(1):136.
[19] Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Archives of Internal Medicine 1998; 158(9):1021.
[20] Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Dementia 1996; 7:293-303.
[21] Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Leni J, Richardson S. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: A randomized placebo-controlled trial. Arch Neurol 2004; 61(12):1852-1856.
[22] Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology 2001; 57(3):489.
[23] Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wetterholm AL, Mastey V, Haglund A, Zhang R. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2003; 15(1):44.

- EFFETS SUR LA COGNITION :

En 2004, six études avaient montré la supériorité du donépézil versus placebo sur les troubles cognitifs évalués avec l'échelle ADAS-Cog (effet dose-dépendant possible dans certaines des études).

Les résultats d'efficacité de quatre nouvelles études sur la cognition sont décrits au tableau 6. Une analyse en intention de traiter n'a été faite que pour deux d'entres elles (Mazza et al, 2006 et Winstein et al, 2007).

Il n'y a pas de donnée nouvelle documentant les effets mesurés sur l'ADAS-cog à 12 et à 24 semaines. Une nouvelle étude a documenté l'effet mesuré sur le MMSE à 24 semaines.

La méta-analyse montre un effet statistiquement significatif du donépézil par rapport au placebo qui s'accroît au fil du temps sur l'ADAS-Cog (0 à 70 points) et au MMSE (0 à 30 points) :

ADAS-Cog (cf. figures 7 et 8).
12 semaines (10 mg/j) WMD = - 1,97 (IC 95% : [-3,38 ; -0,56]), p = 0,006 ;
24 semaines (10 mg/j) WMD = - 2,90 (IC 95% : [-3,61 ; -2,18), p <0,001.

MMSE (cf. figures 9 et 10).
12 semaines (10 mg/j) WMD = 1,17 (IC 95% : [0,88 ; 1,45]), p <0,001
24 semaines (5 mg/j et 10mg/j) WMD = 1,21 (IC 95% : [0,84 ; 1,57]), p <0,001

Une analyse groupée de l'ensemble des neuf études comportant des résultats sur la cognition à 24-26 semaines montre un effet en faveur du donépézil par rapport au placebo : SMD = 0,40 (IC 95% : [0,29 ; 0,50]), p<0,001 (figure 11 ; appendice 6).

- RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

En 2004, l'évaluation des effets du donépézil avait été faite sur la base des résultats de huit études versus placebo. L'effet du donépézil était supérieur au placebo, sur l'amélioration ou la limitation de la détérioration des activités de la vie quotidienne, appréciées par l'échelle ADL. Cet effet était mal établi et aucune différence avec le placebo n'ayant été mise en évidence dans les études de plus longue durée.

Dans une nouvelle étude (Peng et al, 2005, tableau 7), un effet significatif à 12 semaines du donépézil (5 mg/j) a été mis en évidence sur l'échelle ADL (selon une analyse qui n'était pas en intention de traiter) en comparaison au placebo : score moyen avec donépézil = 40,5 (SD 7,6), score moyen avec placebo = 49,5 (SD 6,3), p <0,01.

A 24 semaines, il n'y a pas de donnée nouvelle.

La méta-analyse ne permet pas de quantifier la taille d'effet compte tenu de l'hétérogénéité des critères d'évaluation.

Après 24 semaines de traitement, une analyse groupée des études fait néanmoins apparaitre un effet en faveur du donépézil (tous dosages) versus placebo : SMD = 0,30 (IC 95% [0,14 ; 0,45]), p<0,001 (figure 12 et appendice 6).

- EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

Quatre études cliniques avaient suggéré un possible effet sur l'humeur et le comportement mesuré sur l'échelle NPI.
Il n'y a pas de donnée nouvelle dans le rapport PenTAG. A noter qu'une étude comparative[24] , non prise en compte dans le rapport PenTAG, a évalué l'efficacité de 10 mg/j de donépézil versus placebo pour traiter une agitation jugée cliniquement importante chez 272 patients ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer. L'agitation avait résisté préalablement à un traitement psychosocial. Aucune différence après 12 semaines de traitement entre donépézil et placebo n'a été observée selon l'évaluation mesurée à l'aide des échelles suivantes : Cohen Mansfield Agitation Inventory (critère principal de jugement), Neuropsychiatric Inventory, Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, Clinician's Global Impression of Change.

La méta-analyse des études déjà prises en compte ne montre pas d'effet significatif du donépézil en comparaison au placebo à 12 et à 24 semaines (figures 13 et 14).

- EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

En 2004, sept études cliniques ont évalué l'effet du donépézil par rapport au placebo aux échelles CGIC ou CIBIC Plus : l'efficacité du donépézil n'a pas été clairement établie.
La méta-analyse des études prises en compte en 2004 montre un effet significatif de 10 mg/j de donépézil comparativement au placebo selon l'échelle CIBIC-Plus (figures 15 et 16) :

- à 12 semaines : WDM = - 0,38 (IC 95% : [-0,49 ; -0,26]), p <0,001
- à 24 semaines : WDM = - 0,43 (IC 95% : [-0,55, -0,31]), p <0,001.

Une nouvelle étude (Peng et al, 2005) a mis en évidence une différence statistiquement significative entre donépézil et le placebo sur l'échelle Clinical Dementia Rating (CDR) : score moyen avec donepezil = 1,2 (SD 0,2), score moyen avec placebo = 2,0 (SD 0,2), p <0,01 (tableau 8). La méta-analyse des résultats à l'échelle CDR (figures 17 et 18) montre une différence statistiquement significative entre 10 mg/j de donépézil et le placebo :

- à 12 semaines WDM = - 0,26 (IC 95% : [-0,44 ; -0,09]), p <0,003
- à 24 semaines WMD = - 0,57 (IC 95% : [-0,85 ; -0,29]), p <0,001

Selon l'analyse groupée des données disponibles à 24-26 semaines des études déjà prises en compte en 2004, une différence statistiquement significative entre donépézil et le placebo est retrouvé : SMD=0,38 (IC 95% : [0,27 ; 0,48]), p<0,001 (figure 19).

- EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée nouvelle.

- EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.

- REDUCTION DE LA MORTALITE : non établi.

[24] Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, Burns A, Holmes C, Jacoby R, Johnson T, Knapp M, Lindesay J, O'Brien JT, Wilcock G, Katona C, jones RW, De Cesare J Rodger M and for the CALM-AD Trial Group Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2007; 357(14):1382-92.

Conclusion :

Une présentation des principaux résultats des études comparatives versus placebo retenues a été faite en figures 20, 21 et 22. De nouvelles données cliniques confirment un effet statiquement significatif du donépézil par rapport au placebo sur les troubles cognitifs et fonctionnels et à l'impression clinique globale.
La taille de cet effet, est faible et de pertinence clinique discutable. D'autant que la gestion des données manquantes dans certaines études tend à surestimer les effets du donépézil.

Il n'y a pas de preuve que le donépézil ait plus d'effet que le placebo sur les troubles du comportement et sur la qualité de vie du patient ou des aidants.

On ne sait toujours pas si le donépézil ralentit la progression de la maladie et est susceptible de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

La durée des études cliniques est trop limitée (de l'ordre de 6 mois) au regard des cinq années ou plus, durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament : La question de la taille d'effet de l'efficacité au-delà de 6 mois de traitement est posée.

B. GALANTAMINE (REMINYL)

B.1. Résumé des données disponibles

B.1.1. Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation du 20 juin 2007

Le profil des patients inclus dans les études de la méta-analyse Cochrane a été similaire à celui des patients inclus dans les études évaluant les traitements de la maladie d'Alzheimer : principalement des patients ambulatoires ayant une forme légère à modérément sévère de la maladie.

Chez ces patients, cette méta-analyse a confirmé dans des études d'une durée de 3 à 6 mois que la galantamine a été plus efficace que le placebo sur la cognition (écart de 3 points sur l'ADAS-Cog après 6 mois de traitement) et l'impression clinique globale. Les données cliniques permettant d'apprécier son impact sur les activités de la vie quotidienne ou sur les troubles du comportement sont limitées. La quantité d'effet observée a été comparable à celle mise en évidence pour la rivastigmine ou le donépézil. Le bénéfice clinique mis en évidence a été modeste.

Bien qu'il n'y ait pas d'effet dose-réponse statistiquement significatif, les posologies supérieures à 8 mg/jour ont été celles pour lesquelles des résultats statistiquement significatifs ont été principalement observés.

- Compte tenu de leurs limites méthodologiques, les résultats des études de suivi (phases d'extension) ou des comparaisons historiques n'ont pas permis d'apprécier l'intérêt à moyen ou long terme (au-delà de 6 mois) de la galantamine.
- L'efficacité de la galantamine chez les sujets ayant développé une forme sévère de la maladie d'Alzheimer (hors AMM) n'a pas été évaluée.

De nouvelles études seraient nécessaires afin de mieux évaluer l'impact clinique de la galantamine sur les activités de la vie quotidienne, les troubles du comportement et la charge des aidants, mais aussi pour confirmer que la posologie de 16 mg/j est celle ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

Des évaluations faites à l'issue de périodes d'administration plus longue (au-delà de 6 mois) et chez des patients plus représentatifs (cf. critères de non inclusion des études) de la population des patients apparaissent aussi nécessaires. On ne dispose pas actuellement d'étude permettant de situer la place et l'intérêt de la galantamine par rapport aux autres IAChE et/ou à la mémantine.

NB. La méta-analyse de la Cochrane faite en 2006[25] n'a pas été actualisée.

[25] Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3

B.1.2. Nouvelles données cliniques d'efficacité

Résumé du rapport PenTAG (NICE 2011)

Les études retenues[26,27,28,29,30,31] par le NICE en 2004 ont été prises en compte lors de la réévaluation de 2007 par la Commission.

Trois nouvelles études cliniques randomisées versus placebo ont été retenues[32,33,34]. Leur plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de leur validité interne sont présentés dans le rapport (cf. tableaux 9, 10 et 11).

➢ EFFETS SUR LA COGNITION :

En 2004, selon six études publiées, la galantamine semblait conférer un avantage statistiquement significatif pour les patients sur la cognition sur l'échelle ADAS-cog par rapport au placebo. La taille de l'effet variait en fonction de la dose de galantamine, avec une différence en faveur de la galantamine de 1,3 point pour 8 mg/j, de 3,1 points avec 16 mg/j, de 1,7 points avec 18 mg/j, de 2,5 à 2,8 points avec 16 ou 24 mg/j, de 1,7 à 3,4 points avec 24 à 32 mg/j et de 2,3 points avec 36 mg/j. De plus, les patients « répondeurs », définis par une amélioration de 4 points ou plus sur l'échelle ADAS-Cog, ont été plus nombreux (de 14 à 17%) parmi ceux recevant la galantamine que parmi ceux sous placebo.

Les résultats d'efficacité des trois nouvelles études sur la cognition sont décrits au tableau 12. Ils confirment un effet supérieur de la galantamine par rapport au placebo sur l'échelle ADAS-cog jusqu'à 26 semaines, sachant que l'analyse des données manquantes par la méthode LOCF ou OC tend à surestimer l'effet de la galantamine.

La méta-analyse prenant en compte l'ensemble des résultats sur la cognition des études disponibles confirme un effet significatif de la galantamine (≤ 24 mg/j) par rapport au placebo sur l'ADAS-Cog (cf. figures 23 et 24) :

- à 12-16 semaines : WMD = - 2,39 (IC 95% : [-2,80 ; -1,97]), p <0,001.
- à 21-26 semaines : WMD = - 2,96 (IC 95% : [-3,41 ; - 2,51]), p <0,001.

[26] Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. Neurology 2000; 54(12):2261.
[27] Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. British Medical Journal 2001; 71(5):589.
[28] Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology 2000; 54(12):2269.
[29] Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. American Journal of Psychiatry 2004; 161(3):532-538.
[30] Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. British Medical Journal 2000; 321(7274):1445.
[31] Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 2001; 16(9):852.
[32] Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-Month treatment with galantamine. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2004; 17(1-2):29-34.
[33] Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FCV, Truyen L, Gold M, Damaraju CRV. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2005; 20(2-3):120-132.
[34] Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: A randomized controlled trial. Canadian Medical Association Journal 2006; 174(8):1099-1105.

➢ RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

En 2004, l'évaluation des effets de la rivastigmine reposait sur les résultats de :

- trois études montrant une détérioration plus lente sur l'échelle DAD chez les patients recevant 24-32 mg/j de galantamine que chez ceux sous placebo.
- deux études montrant une détérioration plus faible sur l'échelle ADSC-ADL chez les patients recevant 16 mg/j et/ou 24 mg/j de galantamine que chez ceux sous placebo.

Un bénéfice en faveur de la galantamine par rapport au placebo est retrouvé dans les trois nouvelles études prises en compte (cf. tableau 13).

La méta-analyse prenant en compte l'ensemble des résultats des études disponibles confirme un effet fonctionnel significatif de la galantamine (≤ 24 mg/j) par rapport au placebo :

ADCS-ADL (cf. figures 25 et 26) :

- à 12-13 semaines : WMD = 1,39 (IC 95% : [0,59 ; 2,20]), p <0,001.

- à 21-26 semaines : WMD = 2,23 (IC 95% : [1,33 ; 3,14]), p <0,001.

DAD (cf. figures 27) :

- à 21-26 semaines : WMD = 3,76 (IC 95% : [1,66 ; 5,86]), p <0,001.

L'analyse groupée de l'ensemble des études comportant des résultats à 21-26 semaines sur le retentissement fonctionnel confirme également un effet supérieur de la galantamine (toutes posologies) par rapport au placebo : SMD=0,27 (IC 95% : [0,18 ; 0,34]), p<0,001 (figure 28 ; appendice 6).

➢ EFFET SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

En 2004, l'évaluation des effets de la galantamine reposait sur les résultats de trois études montrant une amélioration ou une moindre détérioration sur l'échelle NPI chez les patients recevant 16 mg/j de galantamine que chez ceux sous placebo.

Parmi les nouvelles études, une seule étude rapporte des données : aucune différence significative sur le comportement sur l'échelle NPI entre les bras placebo et galantamine n'a été mise en en évidence dans l'étude Brodaty et al[ref] (cf. tableau 14).

La méta-analyse prenant en compte l'ensemble des résultats disponibles des études sur l'échelle NPI confirme un effet significatif de la galantamine par rapport au placebo (tous dosages) à 21-26 semaines : WMD = - 1,46 (IC 95% : [-2,59 ; -0,34]), p = 0,012, mais pas à 13 semaines (cf. figures 29 et 30).

➢ EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

En 2004, dans six études comportant une mesure sur l'échelle CIBIC-Plus, un effet supérieur de la galantamine par rapport au placebo a été mis en évidence : une amélioration a été rapportée chez davantage de patients recevant la galantamine (de 0 à 6,5%) ; à l'inverse, la proportion de patients se détériorant a été plus grande sous placebo (de 4 à 18%). Davantage de patients considérés comme répondeurs avaient reçu de la galantamine : de 4% (8 mg/j) à 17% (24 mg/j). Mais la méta-analyse de ces études n'a pas permis de confirmer ces résultats.

Les résultats de deux études nouvelles portant sur l'échelle CIBIC sont contradictoires : ils sont en faveur de la galantamine dans l'étude Rockwood et al ref mais pas dans l'étude Brodaty et al ref (cf. tableau 15).

La méta-analyse des études disponibles montre un effet significatif de la galantamine par rapport au placebo sur l'échelle CIBIC-plus à 26 semaines :
CIBIC-Plus (figure 31) : WDM = - 0,20 (IC 95% : [-0,30, -0,09]), p <0,001.

- <u>EFFET SUR LA QUALITE DE VIE :</u> pas de donnée.

- <u>EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION :</u> non établi.

- <u>REDUCTION DE LA MORTALITE :</u> non établi.

<u>Conclusion</u> :

Une présentation des résultats des trois nouvelles études comparatives versus placebo a été faite en figures 32 et 33.

Les études nouvelles confirment un effet de la galantamine par rapport au placebo essentiellement sur la cognition et le retentissement des activités de la vie quotidienne :

- la taille d'effet sur les troubles cognitifs mesurés sur l'ADAS-cog est plus marquée à 21-26 semaines WMD = - 2,96 (IC 95% : [-3,41 ; -2,51]), p<0,001 qu'à 12-16 semaines (WMD = -2,39 : IC 95% : [-2.80 ; -1,97]), p<0,001.
- l'effet fonctionnel est plus important sous galantamine que sous placebo à 21-26 semaines sur les échelles ADCS-ADL, (WMD = 2,23 (IC 95% : 1,33 ; 3.14), p<0.001 et DAD, WMD = 3,76 (IC 95% : [1,66 ; 5,86]), p<0,001.

Par ailleurs, la méta-analyse des résultats sur l'échelle NPI à 21-26 semaines montre un effet sur le comportement plus important sous galantamine que sous placebo (WMD = - 1,46 (IC 95% : [-2,59 ; -0,34]), p= 0,012, mais pas à 13 semaines.

L'effet de la galantamine en comparaison au placebo selon l'impression clinique globale a été évalué sur l'échelle CIBIC plus dans deux nouvelles études, la galantamine ayant eu plus d'effet que le placebo dans l'une. La méta-analyse montre un effet significatif de la galantamine en comparaison au placebo à 26 semaines (WMD = -0,20 (IC 95% : [-0,30 ; -0,09]), p<0,001, (≤ 24 mg/j).

La pertinence clinique de ces effets reste discutable compte tenu de leur taille et sachant que la gestion des données manquantes (selon les méthodes LOCF ou OC) dans ces études a eu pour effet de surestimer les effets en faveur de la galantamine.

On ne sait pas si la galantamine ralentit la progression de la maladie ou si elle est susceptible de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

La durée des études cliniques est trop limitée (de l'ordre de 6 mois) au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament et l'on se pose la question de l'efficacité (taille d'effet) au-delà de 6 mois de traitement.

C. RIVASTIGMINE (EXELON)

C.1. Résumé des données disponibles

C.1.1. Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation du 20 juin 2007

Une méta-analyse Cochrane[35] a recherché l'ensemble des études randomisées rivastigmine versus placebo disponibles au 13 septembre 2005. Ces données ont confirmé que, chez des patients ayant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modérément sévère, la rivastigmine a eu plus d'effet qu'un placebo sur la cognition et les activités de la vie quotidienne après 26 semaines de traitement et à une posologie de 6 à 12 mg/j. De même, moins de patients ont été classés aux stades les plus sévères après un traitement par rivastigmine. A une posologie comprise entre 1 et 4 mg/j, l'efficacité n'a été observée que sur la cognition (écart de 2 points après 6 mois de traitement à l'ADAS-Cog).

La quantité d'effet a été modeste et la question de la pertinence clinique des effets observés se pose, d'autant que la durée de suivi des études randomisées ayant comparé la rivastigmine au placebo a été limitée à 6 mois.

Cette méta-analyse n'a pas permis de répondre aux questions suivantes : influence du schéma d'administration pour réduire la survenue des effets indésirables, intérêt d'un fractionnement de la posologie en plusieurs prises quotidiennes (en 3 prises au lieu de 2 par exemple) ou selon d'autres modalités, efficacité de la rivastigmine au-delà de 6 mois de traitement et pertinence clinique des effets observés.

C.1.2. Nouvelles données cliniques d'efficacité

Aucune nouvelle étude comparative randomisée rivastigmine versus placebo n'a été présentée.

Résumé du rapport PenTAG (NICE 2011)

Trois nouvelles études cliniques randomisées versus placebo ont été prises en compte[36,37,38]

Leur plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de leur validité interne sont présentés dans le rapport (cf. tableaux 17, 18 et 19).

Les études retenues[39,40,41,42] par le NICE en 2004 ont été prises en compte lors de la réévaluation de 2007 par la Commission.

[35] Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database Syst Rev. 2000;Issue 4 PAGES,
[36] Feldman HH, Lane R. Rivastigmine: A placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2007; 78(10):1056-1063.
37 Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Haghighi AB. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial. Journal of Clinical Psychopharmacology 2007; 27(5):484-487.
38 Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease - Rivastigmine patch versus capsule. International Journal of Geriatric Psychiatry 2007; 22(5):456-467.
[39] Agid Y, Dubois B, Anand R, Gharabawi G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. Current Therapeutic Research 1998; 59(12):837-845.
[40] Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate) a new acetylcholinesterase inhibitor in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychopharmacology 1998; 1(2):55-65.
[41] Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon [R]). European Journal of Neurology 1999; 6(4):423-429.
[42] Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stalhelin HB, Hartman R, Gharabawi M, Bayer T. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial Commentary: Another piece of the Alzheimer's jigsaw. British Medical Journal 1999; 318(7184):633.

➢ EFFETS SUR LA COGNITION :

En 2004, des différences significatives en faveur des bras rivastigmine (6 -12 mg/j) ont été mises en évidence dans deux des trois études publiées à l'ADAS-cog et au MMSE.

Les résultats d'efficacité des trois nouvelles études sur la cognition sont décrits au tableau 20. Un effet dose-dépendant en faveur de la rivastigmine a été observé, l'effet étant maximum pour des doses de plus de 12 mg/j de rivastigmine. Une analyse en intention de traiter n'a été faite que pour une seule de ces trois études (Feldman HH et al, 2007).

Les méta-analyses prenant en compte l'ensemble des résultats sur la cognition (échelles ADAS-Cog et MMSE) dans les études disponibles, montrent un effet significatif de 12 mg/j de rivastigmine par rapport au placebo à 24-26 semaines :

- ADAS-Cog : WMD = - 2,46 (IC 95% :[-3,37 ; -1,56]), p <0,001.
- MMSE : WMD = 1,02 (IC 95% : [0,63 ; 1,41]), p <0,001.

L'analyse groupée de l'ensemble des études comportant des résultats sur la cognition confirme également la supériorité de la rivastigmine par rapport au placebo : SMD = 0,28 (IC 95% : [0,14 ; 0,42]), p<0,001 (figure 36 ; appendice 6).

➢ RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

En 2004, l'évaluation des effets de la rivastigmine reposait sur les résultats de deux études considérant l'échelle PDS. Dans l'une de ces études, 6-12 mg/j de rivastigmine a été plus efficace que le placebo ; dans l'autre, une proportion plus importante de patients par comparaison au placebo a eu une amélioration d'au moins 10% du PDS chez les patients recevant 6-12 mg/j de rivastigmine.

Un bénéfice en faveur de la rivastigmine à l'échelle PDS est mis en évidence à 26 semaines dans l'étude de Feldman[ref] et à 12 semaines sur l'échelle ADCS-ADL (dans l'étude Mowla (cf. tableau 21).

La méta-analyse des résultats disponibles pour l'échelle PDS montre un effet significatif de la rivastigmine par rapport au placebo à 24-26 semaines: WMD = 3,10 (IC 95% : [1,81 ; 4,40]), p=0,001 (figure 37).

L'analyse groupée de l'ensemble des études comportant des résultats à 24-26 semaines sur le retentissement fonctionnel confirme un effet supérieur de la rivastigmine par rapport au placebo : SMD=0,21 (IC 95% : [0,12 ; 0,29]), p<0,001 (figure 38 ; appendice 6).

➢ EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT :

En 2004, aucun bénéfice en faveur de la rivastigmine par rapport au placebo n'avait été mis en évidence dans les études retenues.

Deux nouvelles études ont mesuré l'effet du traitement sur le comportement : dans l'une (Mowlal et al, 2007), de faible effectif, un effet en faveur de la rivastigmine a été mis en évidence mais cet effet en faveur de la rivastigmine n'a pas mis en évidence dans l'autre (Winblad et al, 2007) (cf. tableau 22).

Les données disponibles, du fait de leur hétérogénéité, ne peuvent être analysées groupées.

➢ EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

En 2004, les études disponibles comportant une mesure de l'échelle CIBIC-Plus, ont mis en évidence la supériorité de 6-12 mg/j de rivastigmine par rapport au placebo. Dans une étude, il y a eu davantage de répondeur sous rivastigmine. Dans une autre étude, une proportion plus grande de patients recevant 6-12mg/j de rivastigmine a eu une évaluation globale favorable sur l'échelle CIGIC (de 1 à 2 points). Dans deux études, une plus grande amélioration du score GDS avait été également observée sous rivastigmine 6-12 mg/j.

Les deux études nouvelles étudiant les échelles CIBIC-plus et GDS comportent des résultats contradictoires : ils sont en faveur de la rivastigmine dans l'étude de Feldman mais dans l'étude de Winblad, il n'y a pas de différence entre rivastigmine et le placebo (cf. tableau 23).

La méta-analyse des études disponibles montre un effet significatif de la rivastigmine par rapport au placebo pour les échelles CIBIC-plus et GDS à 26 semaines :

- CIBIC-Plus (figure 39) : WDM = - 0,42 (IC 95% : [- 0,55, - 0,29]), p <0,001.
- GDS (figure 40) : WDM = 0,20 (IC 95% : [0,12 ; 0,27]), p <0,001.

L'analyse groupée des résultats des études ayant évalué l'effet du traitement selon l'impression clinique globale confirme l'effet en faveur de la rivastigmine à 24-26 semaines de traitement : SMD = 0,23 (IC 95% : [0,16 ; 0,31]), p <0,001 (cf. ; figure 41).

➢ EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée.

Conclusion :

Une présentation des résultats des trois nouvelles études comparatives versus placebo a été faite en figure 42.
Les études nouvelles confirment essentiellement un effet de la rivastigmine par rapport au placebo sur les troubles cognitifs mesurés au MMSE et à l'ADAS-cog à court terme (< 14 semaines).

A 24-26 semaines, un bénéfice en faveur de la rivastigmine, de taille faible : WMD = - 2,46 (IC 95% : [-3,37 ; -1,57]), p< 0,001 n'est mis en évidence que pour les posologies supérieures à 12 mg/j/.

La pertinence clinique de ces effets reste discutable. D'autant que la gestion des données manquantes (selon les méthodes LOCF ou OC) dans certaines études a eu pour effet de surestimer les effets en faveur de la rivastigmine.

La méta-analyse confirme que la rivastigmine est supérieure au placebo sur le retentissement fonctionnel à 24-26 semaines : WMD = 3,10 (IC 95% : [1,81 ; 4,40]), p=0,001. La taille d'effet est modeste.

Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer clairement une supériorité de la rivastigmine sur le placebo pour l'évaluation globale dans la mesure où ils dépendent de l'échelle de mesure utilisée (CIBIC-plus vs ADSC-GIC ou GDS). Au mieux, la taille d'effet parait très faible (CIBIC-plus WMD = - 0,42 IC 95% : [-0,55 ; -0,29]), p< 0,001 ; GDS : WMD = 0,20 IC 95% : [0,12 ; 0,27]), p< 0,001).

L'effet de la rivastigmine comparativement au placebo sur les troubles du comportement et sur la qualité de vie du patient ou des aidants n'est pas établi.

On ne sait pas si la rivastigmine ralentit la progression de la maladie et est susceptible de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

Selon les résultats d'une étude, le dispositif transdermique délivrant 9,5 mg/j de rivastigmine est mieux toléré et aussi efficace que 12,5 mg/j de rivastigmine per os.

La durée des études cliniques est trop limitée (de l'ordre de 6 mois) au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament : quelle est l'efficacité (taille d'effet) au-delà de 6 mois de traitement ?

Des Antagonistes des récepteurs de la NMDA

D. Mémantine (EBIXA)

D.1. Résumé des données disponibles

D.1.1. Rappel des conclusions des données déjà prises en compte par la Commission de transparence (avis du 20 juin 2007) :

D.1.1.1. Aux stades modérément sévère à sévère (MMSE < 15)

Lors du premier examen d'EBIXA par la Commission de la transparence (Avis du 4 décembre 2002), la démonstration de l'efficacité était basée sur les résultats de deux études (études 9403 et 9605) ayant comparé 10 à 20 mg/j de mémantine à un placebo essentiellement chez des patients ayant une forme sévère de la maladie. L'une de ces études a concerné des patients en institution (étude MRZ 9403), l'autre des patients ambulatoires (étude pivot 9605) :

- L'étude MRZ 9403[43] de courte durée n'a concerné qu'un nombre limité de patients. Les différences observées en faveur de la mémantine et en comparaison au placebo, ont été faibles.
- Dans l'étude 9605[44], la mémantine a contribué à une détérioration significativement plus faible des activités de la vie quotidienne et du déclin cognitif de ces patients. Les taux de réponse à 6 mois (amélioration ou stabilisation significative observée pour 29% des patients traités par mémantine versus 10% des patients traités par placebo) tendent à confirmer les résultats favorables observés « en moyenne » sur les activités de la vie quotidienne et sur l'impression clinique globale. Très peu d'effets indésirables ont été rapportés. Les données prises en compte ont été limitées (effectifs et durée d'étude faibles). L'effet spécifique lié au traitement (réponse au traitement diminué de la réponse au placebo) a varié de 5% (répondeur 1) à 19 % (répondeur 2) selon les critères de définition de la réponse au traitement. La quantité d'effet appréciée par la variation des scores des différentes échelles a été modeste sur la période de temps considérée. Aucune donnée comparative versus un traitement de référence n'a été présentée.

Lors de la réévaluation de 2007, deux nouvelles études cliniques versus placebo ont été prises en compte :

- les résultats de l'étude MD-0145 n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice clinique de la mémantine par rapport au placebo dans les domaines cognitif (score SIB) et fonctionnel (score ADCS-ADL), après 6 mois de traitement chez ces patients.
- l'étude MD-0246 était la première étude publiée randomisée ayant comparé l'intérêt de l'association de plusieurs médicaments dans la prise en charge des patients à un stade modérément sévère à sévère de la maladie. Une plus grande efficacité de l'association mémantine 20 mg/j + donépézil 10 mg/j versus une monothérapie par 10 mg/j de donépézil dans les domaines cognitif, global et fonctionnel chez des malades ambulatoires et à l'issue de 6 mois de traitement a été observée. Cependant, de nombreux critères d'efficacité avaient été évalués (risque d'inflation du risque alpha). Les

[43] Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). Int J Geriatr Psychiatry. 1999;14(2):135-146.
[44] Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003;348(14):1333-41.
[45] Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. Neurology 2006;67(1):57-63.
[46] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291(3):317-24.

différences observées entre les deux groupes de patients avaient une amplitude modeste : 3,4 points sur une échelle de 100 points pour la SIB par exemple. La durée d'évaluation était été limitée à 6 mois alors que la maladie évolue pendant plusieurs années. La tolérance de cette association a été bonne durant cette période. La question de la pertinence clinique d'une stratégie thérapeutique qui associerait ces deux médicaments (ou plus généralement un IAChE et la mémantine) se posait, tant du point de vue réglementaire que de sa pertinence. Le RCP des médicaments n'aborde pas la question des associations. Les résultats de cette étude, favorables à une bithérapie sont mis en avant par certains experts pour justifier sa prescription chez certains patients. La taille des effets observés a été modeste, malgré une action pharmacologique combinée des deux principes actifs. Une seule étude (concluante) a été réalisée à ce stade de sévérité de la maladie ; une étude réalisée avec cette même association a été non concluante, mais chez des sujets à un stade de sévérité moindre. Une nouvelle étude clinique serait donc utile pour confirmer (ou non) l'intérêt de cette (nouvelle) option thérapeutique possiblement utile à certains patients et pour mesurer son impact clinique à plus long terme, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi.

Selon une méta-analyse Cochrane[47], des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine en comparaison au placebo ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne). De plus, les patients sous mémantine ont été moins fréquemment agités que ceux sous placebo. Il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine, en comparaison aux médicaments à effet anticholinestérasique, en l'absence d'étude comparative. La quantité d'effet observée en comparaison au placebo est apparue faible à modeste dans les études cliniques contrôlées. La mémantine a été bien tolérée.

La commission a conclu que « chez les patients ayant une forme modérément sévère (MMSE < 15) à sévère (MMSE >3) de la maladie d'Alzheimer, après 24 à 28 semaines de traitement, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine à la posologie de 20 mg/j ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment), en comparaison au placebo. De plus, la fréquence de survenue d'une agitation nouvelle a été plus faible chez les patients traités par mémantine que chez ceux sous placebo. La quantité d'effet observée en comparaison au placebo est apparue faible à modeste dans les études cliniques contrôlées chez ces patients. La mémantine a été bien tolérée. Il n'est pas possible de situer l'apport de la mémantine, en comparaison aux médicaments à effet anticholinestérasique, en l'absence d'étude comparative aux stades modérément sévères. La mémantine (EBIXA) est aussi indiquée aux stades sévères de la maladie. Il est possible que certains patients (non repérables avant traitement) tirent un bénéfice supplémentaire de l'association de la mémantine au donépézil en comparaison à un traitement par donépézil seul. La taille de l'effet est faible à modeste. Cette nouvelle option thérapeutique préconisée par certains experts (mais non validée formellement par l'AMM des deux médicaments) repose sur les résultats d'une seule étude clinique. Aucun bénéfice n'a été retiré par les patients inclus à un stade de sévérité moindre dans une autre étude comparative versus placebo (étude MD-12). »

D.1.1.2. Aux stades modérés

Deux études cliniques ont comparé l'efficacité et la tolérance de la mémantine (EBIXA) en à celles d'un placebo durant 6 mois (24 semaines) chez des patients ambulatoires inclus à un stade léger (hors AMM) ou modéré de la maladie d'Alzheimer (score MMSE compris entre 10 et 22 dans l'étude MD-10 ; score compris entre 11 et 23 dans l'étude 99679). Une analyse groupée de ces deux études prises en compte par l'EMA a été proposée. Une troisième étude MD-12 de 24 semaines a comparé l'association mémantine + donépézil versus placebo aux mêmes stades de sévérité.

[47] McShane R, Aerosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 2.

Deux méta-analyses ont été prises en comte :

- l'une a concerné 6 études comparatives versus placebo d'une durée de 6 mois réalisées chez des patients ambulatoires ayant une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer (score MMSE < 20). Il s'agit des études MRZ-9605[48], MD-01[49], MD-10[50] et 99679[51] (monothérapie) et des études MD-02[52] et MD-12[53] chez des patients également traités par inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (bithérapie).
- l'autre de la Cochrane[54] a pris en compte les études ayant évalué la mémantine chez les patients ayant une forme légère à sévère de la maladie d'Alzheimer. Ont été prises en compte également les études Ditzler 1991[55], Gortelmeyer 1992[56] et Pantev 1993[57].

La commission avait conclu que « l'efficacité et la tolérance de la mémantine ont été évaluées au vu des résultats de trois études cliniques randomisées versus placebo, deux ayant été réalisées en monothérapie et une en association au donépézil. L'évaluation a porté sur une période de traitement ne dépassant pas 6 mois. La mémantine a eu plus d'effet que le placebo sur la cognition et à l'impression clinique globale dans une seule de ces études. Cet effet a été confirmé par la méta-analyse Cochrane, mais avec un bénéfice qualifié de « marginal » sur l'évolution des troubles cognitifs et à l'évaluation globale. Aucun impact sur le comportement des patients et l'évaluation fonctionnelle de leurs activités de la vie quotidienne n'a été observé. L'efficacité de la mémantine paraît être du même ordre de grandeur que celle mise en évidence avec les médicaments anticholinestérasiques. Selon les conclusions de plusieurs rapports réalisés récemment[58,59] la prescription de la mémantine chez les patients à ce stade de sévérité de la maladie (en dehors de protocole de recherche) n'est pas préconisée. La réalisation d'une étude clinique comparant l'efficacité et les effets indésirables de la mémantine à celles d'un médicament anticholinestérasique (donépézil, galantamine, rivastigmine) aurait été possible, éthique et utile (cf. discussion scientifique du rapport de l'EMEA). D'autant que l'intérêt d'associer la mémantine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase n'a pas été établi à ce stade de sévérité de la maladie au vu des résultats de l'étude MD-12. »

D.1.2. Nouvelles données cliniques d'efficacité

<u>Résumé du rapport PenTAG</u>

Le rapport précise que l'équipe d'évaluateur n'a pas retenu les analyses proposées par le laboratoire Lundbeck ayant mises en commun les données des études ayant comparé la

[48] Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2003;348(14):1333-1341.
[49] van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007;21(2):136-143.
[50] Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, McDonald S, Gergel I. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. CINP Congress. Paris, 2004.
[51] Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis. 2008;13(1):97-107.
[52] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291(3):317-324.
[53] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. 2008;5(1):83-89.
[54] McShane R, Aerosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia (review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 ; Issue 2.
[55] Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. Arzneimittelforschung. 1991;41(8):773-780.
[56] Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. Arzneimittelforschung. 1992;42(7):904-913.
[57] Pantev M, Ritter R, Gortelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. Zeitschrift fur Gerontopsychologie und Psychiatrie. 1993;6(2):103-117.
[58] 2. Scottish Intercollegiate guidelines network. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006.
[59] National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Includes a review of NICE technology appraisal guidance 19. NICE technology appraisal guidance 111. London: NICE; 2006.

mémantine au placebo qu'elle ait été prescrite en monothérapie ou en association à un IAChE du fait de l'hétérogénéité de ces données. Néanmoins, les résultats de cette méthode ont été présentés en annexe 14, à titre informatif. Cette méthode d'analyse est biaisée car elle a pour effet de favoriser la mise en évidence d'effets en faveur de la mémantine.

Depuis 2004, une nouvelle étude clinique (MD-01, van Dyck et al., 2007) randomisée versus placebo a été prise en compte. Le plan d'étude, les caractéristiques des patients et une évaluation de la validité interne sont présentés dans le rapport PenTAG (tableaux 25, 26 et 27).

Résultats

Résultats de la méta-analyse prenant en compte les nouvelles données :

- EFFETS SUR LA COGNITION :

En 2004, la méta-analyse des deux études (MD-02/Tariot 2004 et 9605/Reisberg 2003) ayant utilisé l'échelle de la Severe Impairment Battery (SIB) pour la mesure des effets sur la cognition a montré un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo. Par contre, le degré de détérioration selon l'échelle MMSE n'a pas différé entre les deux bras.

L'étude MD-01 a comporté six analyses sur le critère SIB ; selon l'une d'entres elles (à 12 semaines) un effet significatif de la mémantine a été observé. Cet effet est mal établi par la répétition des mesures (cf. tableau 28).

Selon la méta-analyse des études 9605 et MD-01, la mémantine a eu plus d'effet qu'un placebo après 12 semaines à l'échelle SIB : WDM = 4,15 (IC95% : 0,52, 7,78), p = 0,025, mais pas après 24-28 semaines (figures 43 et 44).

- RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE :

En 2004, la mémantine a eu plus d'effet que le placebo sur l'échelle Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) dans les deux études 9605 et MD-02 (bithérapie).
Aucune différence n'a été mise en évidence entre les bras mémantine et placebo selon les résultats de l'étude MD-01 (tableau 29).

Selon la méta-analyse des deux études 9605 et MD-01 à l'échelle ADCS-ADL (19 items) : aucune différence n'a été mise en évidence entre les bras mémantine et placebo à 12 semaines. La différence en faveur du bras mémantine est à la limite de la significativité après 24-28 semaines sachant que l'analyse a été faite selon la technique LOCF qui tend à favoriser la mémantine : WDM = 1,41 (IC95% : 0,04 ; 2,78), p = 0,044 (cf. figures 45 et 46).

A noter cependant qu'une autre méta-analyse a été faite en utilisant les données à l'échelle Functional Assessment Staging Tool (FAST) à 24-28 semaines de traitement. Un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo est mis en évidence : WDM = - 0,34 (IC95% : -0,55, -0,13), p = 0,002 (figure 47).

- EFFETS SUR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT ET L'HUMEUR :

En 2004, la méta-analyse a conclu qu'il semblait que les patients recevant la mémantine et une dose régulière de donépézil aient en moyenne un score NPI plus faible que ceux sous placebo. En monothérapie, aucune différence statistique entre les deux bras n'a été mise en évidence.

L'étude MD-01 a évalué les effets à l'échelle NPI et à l'échelle d'évaluation comportementale pour les patients gériatriques (BGP). Aucune différence statistique entre les deux bras n'a été mise en évidence à ces deux échelles (tableau 30).

Selon la méta-analyse des études 9605 et MD-01 : il n'y a pas de différence entre les bras mémantine et placebo à l'échelle NPI à 24-28 semaines de traitement (figure 48).

- EFFET SELON L'EVALUATION GLOBALE (IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE DE CHANGEMENT) :

En 2004, la mémantine a eu plus d'effet que le placebo à l'échelle Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC-Plus) dans les deux études MD-04 (bithérapie) et 9605.

Dans l'étude MD-01, aucune différence entre les bras mémantine et placebo n'a été mise en évidence à cette échelle (tableau 31).

Selon la méta-analyse des études 9605 et MD-01, un effet significatif de la mémantine par rapport au placebo est mis en évidence: WDM = - 0,30 (IC95% : -0,47, -0,13), p <0,001 (figure 49).

- EFFET SUR LA QUALITE DE VIE : pas de donnée disponible.

- EFFET POUR DIFFERER L'ENTREE EN INSTITUTION : non établi.

- REDUCTION DE LA MORTALITE : non établi.

Conclusion :

Une présentation des résultats des études comparatives versus placebo retenues a été faite en figure 50.

Une nouvelle étude randomisée ayant comparée la mémantine au placebo a été identifiée ; sa qualité est moyenne à mauvaise.

- Sur la cognition, la méta-analyse a montré un effet en faveur de la mémantine à l'échelle SIB après 12 semaines de traitement [WMD= - 0,34 (IC95% : 0,52, 7,78) = 0,025] mais pas après 24 semaines de traitement.
- Sur le retentissement fonctionnel, un effet en faveur de la mémantine est mis en évidence à l'échelle FAST, mais pas à l'échelle ADCS-ADL (à 12 semaines) dans la nouvelle étude.
- La méta-analyse confirme ce résultat : ADM = - 0,34 (IC95% : -0,55 ; -0,13), p = 0,002.
- Un avantage marginal en faveur de la mémantine est mis en évidence par la méta-analyse à l'échelle ADCS-ADL uniquement à 24-28 semaines : ADM = 1,41 (IC95% : 0,04 ; 2,78) p = 0,044.
- Troubles du comportement : la mémantine n'a plus d'effet qu'un placebo.
- Impression clinique globale : la méta-analyse met en évidence un effet en faveur de la mémantine : WDM = -3,00 (IC95% : -0.471 ; -0.129), p <0,001.
- Aucune étude n'a rapporté de résultats en termes de qualité de vie.

Au total, les études sont jugées de qualité moyenne à médiocre. La méta-analyse des études mémantine (monothérapie) versus placebo permet de mettre en évidence un bénéfice en faveur de la mémantine après 12 semaines de traitement à l'échelle le SIB, après 24-28 semaines sur le retentissement fonctionnel selon certains instruments de mesure et selon l'impression clinique globale. La mémantine ne parait pas plus efficace qu'un placebo sur les troubles comportementaux.

On ne sait pas si la mémantine ralentit la progression de la maladie et est susceptible de retarder l'entrée en institution. Aucun impact sur la réduction de la mortalité n'a été établi.

La durée des études cliniques est trop limitée (de l'ordre de 6 mois) au regard des cinq années ou plus durant laquelle les patients sont susceptibles de recevoir le médicament : quelle est l'efficacité (taille d'effet) au-delà de 6 mois de traitement ?

ANNEXE II

DONNEES SUR LES CONDITIONS D'UTILISATION
ET L'IMPACT DE SANTE PUBLIQUE
DES MEDICAMENTS INDIQUES DANS LE TRAITEMENT
SYMPTOMATIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

SOMMAIRE

I. Introduction 3
II. Méthodologie.. 3
III. Descriptions des conditions d'utilisation.. 4
A. Données générales.. 4
1. Données GERS 4
2. Données IMS.. 4
3. Données de la Banque Nationale Alzheimer.. 4
4. Données CNAMTS 5
5. Données du Régime Social des Indépendants (RSI) 6
6. Autres données.. 7
B. Données sur la persistance.. 9
C. Données sur les associations aux psychotropes..11
D. Données sur les associations potentialisant le risque iatrogène..14
E. Données par médicament..14
1. Pour le donépézil 14
2. Pour la rivastigmine 15
3. Pour la galantamine 17
4. Pour la mémantine..17
IV. Données en conditions réelles d'utilisation sur l'impact des traitements sur les critères de santé publique..18
A. Efficacité en pratique courante..18
B. Effet structurant 20
C. Impact sur la qualité de vie du patient..20
D. Conséquences de l'arrêt du traitement sur les fonctions cognitives 20
E. Impact sur la charge et la qualité de vie de l'aidant..20
F. Impact sur l'organisation des soins (hospitalisations, institutionnalisation)..21
G. Impact sur la mortalité..22
V. Conclusion..23
A. Sur les données d'utilisation 23
B. Sur l'impact des médicaments sur les critères de sante publique 23
VI. Intérêt de santé publique rendu 24
Rappels..24

I. Introduction

Dans le cadre de la deuxième réévaluation des médicaments indiqués dans la maladie d'Alzheimer (MA) une synthèse des données d'utilisation des médicaments indiqués dans la MA[1] a été réalisée, sur le même modèle que celui qui a été suivi pour la première réévaluation de 2007.

Actuellement, les traitements médicamenteux ayant obtenu une AMM dans la MA sont :

- les inhibiteurs de la cholinestérase (IAChE), tel le donépézil, la rivastigmine et la galantamine[2], indiqués **dans les formes légères à modérément sévères** de la MA. Ces formes correspondent aux sujets présentant un score MMSE > 10 points et/ou un score CDR (échelle de mesure cognitive et de retentissement sur les activités de la vie quotidienne) de niveau 1 ou 2.
- la mémantine indiquée **dans les formes modérément sévères à sévères[3]**.

La prescription initiale annuelle de ces médicaments est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du DESC de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale et titulaires de la capacité en gérontologie.

II. Méthodologie

Les données considérées pour cette évaluation ont inclus les données présentées par chacun des laboratoires concernés et les données issues d'une recherche bibliographique. Cette recherche a été limitée aux publications en langue anglaise et française. Elle a porté sur la période de janvier 2007 à avril 2011. Une veille a été réalisée jusqu'en aout 2011.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature francophone : la base de données de la Banque de Données en Santé Publique, la base nationale des thèses SUDOC ;
- pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, règlementation, etc. (selon les thèmes).

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Pour les données sur les conditions d'utilisation en pratique courante, n'ont été retenues que les données françaises. Pour l'impact de santé publique, la recherche a été étendue aux données internationales en langue anglaise.

[1] Cette synthèse a été réalisée par Clarisse Joachim, interne de Santé Publique, Sophie Stamenkovic (HAS, UMEPI) et Stéphanie Leclerc pour les données de la base LPD.

[2] Le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase ayant reçu une AMM dans le traitement symptomatique de la MA a été la tacrine (Cognex®) en 1994. Avec l'apparition des IAChE de seconde génération (donépézil en 1998, puis rivastigmine et galantamine), mieux tolérés et ne nécessitant pas de contrôle biologique, la tacrine a été retirée du marché en 2004.

[3] L'indication officielle ne le précise pas, mais l'avis de la Commission de la transparence du 04/12/2002 indique que « les formes modérément sévères et sévères de la MA correspondent à des sujets dont le score MMSE est compris entre 3 et 15. »

Pour l'ensemble des sources consultées et des références présentées dans les dossiers des laboratoires, n'ont été retenues que les sources dont la méthodologie était suffisamment détaillée et dont les résultats étaient exploitables.
N'ont pas été retenus :

- les abstracts, les diaporamas ou les posters issus de congrès compte tenu de la difficulté d'appréciation de la qualité méthodologique de ces études.
- les études dont le sujet ne correspondaient pas directement à des données en pratique courante sur les médicaments et dans la maladie d'Alzheimer
- pour les études d'impact en conditions réelles d'utilisation, les études en dehors du champ des recommandations (bithérapie notamment) ou sur du court terme
- les études présentant des biais importants ne permettant pas l'utilisation des résultats (faibles effectifs, nombre de perdus de vue importants).

III. Descriptions des conditions d'utilisation

A. Données générales

1. Données GERS

Ces données montrent que le donépézil 5 mg et 10 mg comprimé (boîte de 28) et la mémantine 10 mg (boîte de 56) et 20 mg (boîte de 28) restent les spécialités les plus vendues avec respectivement 1 065 107 et 1 169 088 unités vendues entre mai 2010 et avril 2011. Globalement, le nombre d'unités reste stable. Il peut être noté une augmentation des ventes de rivastigmine dispositif transdermique (284 766 unités vendues du dosage à 9,5 mg/24 heures entre mai 2009 et avril 2010 et 383 449 l'année suivante).

2. Données IMS

Les données IMS (en Cumul Mobile Annuel à Mai 2011) montrent que les généralistes sont les plus gros prescripteurs (84,6% des prescriptions) ; les neurologues représentant 15% des prescriptions et les autres spécialités (cardiologues, gastro-entérologues) 0,36%.
Par rapport à l'année précédente, les prescriptions des médicaments spécifiques de la MA ont diminué (-5,8% pour les IAChE et -4,5% pour la mémantine), sauf pour rivastigmine (+2,9%) et la galantamine LP (+9,0%) et représentent au total plus d'un million de prescriptions.
La mémantine (496 812 prescriptions), le donépézil (452 198 prescriptions), la rivastigmine (326 008 prescriptions) et la galantamine LP (217 849 prescriptions) sont les plus prescrits.
Les renouvellements représentent entre 86,5% et 100% des prescriptions selon les spécialités.
Les médicaments spécifiques de la MA sont prescrits dans la grande majorité des cas dans le cadre d'une MA : de 55,8% pour le donépézil, à 100% des cas pour la mémantine.
Dans les autres démences, la part des prescriptions du donépézil est de 44,3%, et celle des autres IAChE est de 10% ou moins.
Les sujets sont le plus souvent des femmes (71,2% des prescriptions), âgés de 75 ans et plus.

3. Données de la Banque Nationale Alzheimer

La banque Nationale Alzheimer mise en place en 2010 incluait au 17/12/2010 des données relatives à une file active de 98 260 sujets pris en charge dans 295 centres, dont les 27 centres mémoire de ressources et de recherche (CMRR), 241 consultations mémoire (CM) et 27 médecins libéraux. A cette date, 200 755 actes ont été enregistrés. La MA est le diagnostic le plus fréquemment posé dans les différentes structures : 29% dans les CM, 24% en CMRR et 38% chez les médecins libéraux.

Le premier score MMSE mesuré chez 88 020 sujets est de 21.3 points en moyenne et de 17.2 points pour les sujets pour lesquels le diagnostic de MA a été porté (stade modéré).
Les données sur les traitements indiquent que 34.5% des sujets atteints de MA reçoivent un IAChE et 15.3% de la mémantine.

4. Données CNAMTS

La CNAMTS a fait un point le 06 juin 2011 sur les traitements de la MA à partir des sujets traités par « au moins un » médicament spécifique de la MA.
Le plus souvent, les sujets sont traités par monothérapie (84.73%), conformément à l'AMM.
Par ailleurs, 15,24% des sujets sont traités par bithérapie (délivrances concomitantes ou durant le mois d'observation), essentiellement par l'association mémantine + IAChE qui représente, tous régimes d'assurance maladie confondus, environ 71 000 personnes. L'association de deux IAChE se retrouve dans 0,18% des cas et une trithérapie dans 0,03% des cas.

Par ailleurs, une étude observationnelle à partir de la base de données du Système national d'information inter régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) en France a été réalisée en 2007[4]. Cette étude avait pour objectif d'estimer le nombre de personnes du régime général, de 60 ans et plus, diagnostiquées ou traitées pour une MA et autre démence (MAAD) et pour ces personnes, de comparer à âge égal le taux de recours aux soins ambulatoires et hospitaliers à celui des personnes non-MAAD.
Population de sujets : sujets présentant une affection de longue durée (ALD) « maladie d'Alzheimer ou autres démences » ou ayant eu une délivrance et un remboursement à au moins deux reprises au cours de l'année 2007, d'un médicament spécifique au traitement de la MA (mémantine ou IAChE).
Résultats principaux concernant les médicaments spécifiques de la démence :
Au total en 2007, 298 451 sujets de plus de 60 ans âgés en moyenne de 81,9 ± 9 ans étaient suivis pour MAAD avec une prédominance de femmes (71,7 %).
Parmi eux, 209 189 (70,1%) sujets avaient une ALD spécifique « maladie d'Alzheimer ou autres démences ».
Parmi les MAAD, 214 448 (71,8%) sujets avaient recours à un traitement spécifique.
Le taux de prévalence des MAAD dans la population des plus de 60 ans relevant du régime général était de 2,7 %.
La proportion de sujets inclus et traités par médicament spécifique était de 88 % pour les IAChE et de 33 % pour la mémantine, dont 21 % avaient eu une bithérapie au cours de l'année sans qu'il soit possible d'individualiser l'évolution des traitements (prise simultanée ou dissociée dans le temps).
Au total, 67% des sujets avaient reçu des IAChE en monothérapie, 13% de la mémantine en monothérapie et 21% avaient reçu les 2 types de traitement.
Les sujets MAAD consultent environ six fois plus de médecins neurologues ou psychiatres (absence de différence statistiquement significative pour les médecins généralistes).
Principales limites : Absence de données sur le recours aux soins en fonction des prises de médicaments spécifiques au traitement de la MA.
Conclusion : cette étude apporte des informations sur la prévalence de la MA et des maladies apparentées et la prévalence des traitements par IAChE et par mémantine.

[4] Kusnik-Joinville O, Tuppin Ph, Lamy C, Weill A, Ricordeau Ph, Allemand H. La maladie d'Alzheimer et autres démences diagnostiquées chez les 60 ans et plus : caractéristiques de la population et recours aux soins des assurés du régime général en 2007.

Une autre étude a été réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie en France[5] dont l'objectif était d'estimer le nombre de sujets traités pour une MA ou apparentée, leurs caractéristiques et leur recours aux soins.

Population de sujets : Population de 400 000 sujets de plus de 60 ans (tous régimes d'assurance maladie confondus) déclarés en affection de longue durée et/ou traités pour une MA ou apparentée.

Résultats principaux : Le taux de prévalence de maladies d'Alzheimer ou apparentée est de 2,7 % pour les sujets âgés de 60 ans ou plus et de 14% à 90 ans. L'âge moyen des sujets est de 82 ans et la population est constituée de 72% de femmes. Il existe une augmentation de 11,3 % par an en moyenne depuis trois ans de la prise en charge pour ALD, avec une hétérogénéité géographique des taux de prévalence.

Les malades déclarés en ALD pour Alzheimer et autres démences sont traités avec un médicament de la démence dans 60% des cas.

Les comparaisons internationales montrent que les malades français sont plus souvent sous un traitement médicamenteux spécifique pour maladies d'Alzheimer et maladies apparentées avec 1683 doses définies journalières (DDJ) pour 1000 habitants que leurs voisins européens (Espagne : 1429 DDJ, Allemagne : 772 DDJ, Royaume Uni : 569 DDJ, Italie : 268 DDJ).

Principales limites : Il est bien précisé que ces données de prévalence indiquent des taux inférieurs à ceux retrouvés dans les études épidémiologiques, estimant à 850 000 le nombre de personnes souffrant de la MA en France, dont la moitié ne serait pas diagnostiquées ou déclarées. Les fortes prévalences sont localisées dans les départements où la densité de professionnels paramédicaux (infirmiers et kinésithérapeutes) comme celle des médecins généralistes et autres spécialités est la plus élevée. Aucune analyse détaillée n'est fournie selon le traitement.

Conclusion : cette étude donne des informations sur la prévalence de la MA et des maladies apparentées et la prévalence des traitements par IAChE et par mémantine.

5. Données du Régime Social des Indépendants (RSI)

Une étude observationnelle à partir de la base de données du RSI a été réalisée en 2007[6]. Cette étude avait pour objectif de connaître et d'analyser l'environnement des prescriptions thérapeutiques médicamenteuses de la MA, notamment la fréquence des associations des médicaments spécifiques entre eux et leur association aux autres classes thérapeutiques.

Population de sujets : ensemble des délivrances de médicaments présentées au remboursement entre le 1er avril 2005 et le 30 juin 2005 (2ème trimestre 2005) par l'ensemble des assurés et ayants droit du régime d'assurance maladie des professions indépendantes.

Résultats principaux : 30 695 délivrances d'IAChE pour 11 007 consommateurs et 7 614 délivrances de mémantine pour 2964 consommateurs ont été effectuées sur la période de l'étude. Les co-prescriptions sont fréquentes : 54,3% de prescriptions par mémantine sont associées à un IAChE et 13,4% de prescriptions par IAChE sont associées à la mémantine. Les associations aux antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques sont fréquentes et les associations à risque iatrogène potentiel sont les suivantes : béta-bloquants (9,7%), antipsychotiques conventionnels (6%), antiparkinsoniens (6,2%), digitaliques (3,7%), amiodarone (3%). Le non respect des indications de l'AMM concerne 22,1% des prescriptions à l'initiation du traitement et 8,4% des prescriptions pour les sujets traités depuis au moins 2 ans.

---

[5] Assurance Maladie. Point d'information du 23 octobre 2008. MA, sa prévalence et les soins délivrés aux malades.

[6] Données du Régime Social des Indépendants (RSI) : Médicaments spécifiques de la MA – Septembre 2007

Le stade de la démence est « léger » dans 45% des cas pour la mémantine (hors AMM) et sévère dans 15% des cas pour les IAChE (hors AMM). Les posologies à la mise sous traitement sont conformes dans 86,4% pour le donépézil, 65,1% pour la galantamine et 62,6% pour la rivastigmine. Elles sont supérieures aux recommandations dans 59,6% avec la mémantine.
Les posologies d'entretien sont conformes dans 96,2% pour le donépézil, 85,1% pour la rivastigmine, 74,4% pour la galantamine et 62,5% pour la mémantine. Elles sont inférieures à celles recommandées dans 12,8% des cas pour la rivastigmine, 25,6% pour la galantamine et 34,9% pour la mémantine (elles ne sont jamais inférieures pour le donépézil).
Elles sont supérieures à la posologie maximale recommandée dans 3,5% des cas pour le donépézil, 2,1% pour la rivastigmine, et 2,4% pour la mémantine (jamais pour la galantamine).
Principales limites : Cette étude porte sur les délivrances et non les sujets eux-mêmes. Ces données sont un peu anciennes (2005) et les résultats sur le respect des recommandations pour les traitements ne peuvent être extrapolés à la pratique actuelle.
Conclusion : Cette étude sur un échantillon non représentatif de la population française (régime spécial d'assurance maladie) apporte néanmoins des informations intéressantes sur la prise en charge médicamenteuse de la MA : co-prescriptions fréquentes de médicaments spécifiques entre eux ou avec des associations à risque iatrogène potentiel, notamment les médicaments à visée cardiologique et les psychotropes.

6. Autres données

Les études PROFIL 1[7] et 2[8] sont des études observationnelles transversales conduites en 2007 et 2009 dans les 8 régions administratives françaises, avec tirage au sort des médecins et inclusion consécutive des 20 premiers sujets vus en consultation. Pour les 4 premiers sujets traités par donépézil, un questionnaire détaillé était complété.
L'objectif de l'étude PROFIL 1 est de décrire la prise en charge thérapeutique de la MA en incluant tous les médecins qui peuvent initier une prescription.
Principaux Résultats : Dans l'étude PROFIL 1, 7724 sujets ont été inclus, dont 3451 sujets (44,7%) par les neurologues, 2592 par les médecins généralistes (33.6%) et 972 (12,6%) par les gériatres. L'âge moyen des sujets était de 80,5 ans (± 6,9) et les femmes représentaient 67,2% des sujets.
Le MMSE moyen des sujets était à 17,3 et la répartition des sujets en fonction du MMSE est la suivante : 811 sujets (10,9%) ont un MMSE < 10, 1366 (18,4%) un MMSE compris entre 10 et 14, 2661 (35,9%) un MMSE compris entre 15 et 20, 2337 (31,5%) un MMSE compris entre 21 et 26 et 237 (3,2%) un MMSE > 26.
Concernant la prise en charge thérapeutique, 32,4% des sujets n'ont pas de traitement. Le fait que les sujets soient sous traitement dépend du niveau de MMSE : 24% des sujets ayant un MMSE < 10 et 46% des sujets ayant un MMSE > 26 n'avaient pas de traitement.
Pour les 5220 autres, le donépézil est le plus souvent prescrit (53,9%), puis vient la galantamine (21,1%), la rivastigmine (16,0%) et la mémantine (9%).
828 sujets (11,43%) étaient traités par une association.
A l'issue de la consultation, 7,48% des sujets n'ont pas de traitement, 80,2% sont sous monothérapie et 12,3% sous association. Le traitement par bithérapie est plus souvent prescrit chez les sujets avec un MMSE < 10 (26,2%) que pour les sujets avec un MMSE > 26 (4,1%).

---

[7] Etude PROFIL 1 : Prise en charge de la (MA) par les neurologues libéraux français. Mekies C., Fourrier-Reglat A., Lavallart B., Paccalin M., Puisieux F., Romatet S., Rauss A.
[8] Etude PROFIL 2 : Prise en charge de la (MA) par les neurologues libéraux français Mekies C., Fourrier-Reglat A., Lavallart B., Paccalin M., Puisieux F., Romatet S., Rauss A.

Si 472 sujets (près de 15%) ont changé de traitement à l'issue de la consultation, une grande majorité (près de 66%) a changé pour un traitement par mémantine, très peu de sujets ont changé pour la rivastigmine (3,4%) ou la galantamine (8,2%).
En ce qui concerne la posologie des sujets qui sont sous traitement depuis plus de 3 mois, près de 99% des sujets sous donépézil sont à une posologie efficace, 86,7% des sujets sous mémantine, 93,6% sous rivastigmine et 91,4% sous galantamine.
La posologie maximale efficace concerne 90% des sujets sous donépézil, moins de 90% pour la mémantine, très largement moins de 50% pour la rivastigmine (30,7%) et la galantamine (29,5%).
Dans l'étude PROFIL 2, 6067 sujets ont été inclus dont 3266 sujets (53,8%) par les neurologues. L'âge moyen était de 80,1 ans (± 6,9) et 66% étaient des femmes. Le MMSE moyen était à 17,8 et 9,4% des sujets ont un MMSE inférieur à 10 et 3,5% supérieur à 26.
31,5% des sujets n'ont pas de traitement : 18,1% des sujets avec MMSE < 10 et 47,4% des sujets avec MMSE > 26 sans traitement
Pour les sujets traités, le donépézil est le plus souvent prescrit (47,1%), puis la galantamine (26%), la rivastigmine (15,8%) et la mémantine (11,1%) ; 795 sujets (17,6%) traités par une association (dont 1 cas 2IAChE).
A l'issue de la consultation, 75,6% des sujets étaient sous monothérapie, 18,5% sous bithérapie et 5,9% sans traitement.
En ce qui concerne la posologie des sujets qui sont sous traitement depuis plus de 3 mois, à l'entrée de la consultation, 90,5% des sujets sous donépézil sont à une posologie maximale efficace, 78,1% des sujets sous mémantine, 30,5% sous rivastigmine (12 mg comprimé ou patch) et 30,8% sous galantamine.
Principales limites : La représentativité des médecins inclus dans l'étude n'est pas garantie. On peut noter la faible participation des régions Nord et Est. Les données du registre sur les traitements psychotropes associés n'ont pas été jugées d'assez bonne qualité par les auteurs eux-mêmes pour être prises en compte. Mais des données sont disponibles chez les sujets traités par donépézil. Il n'a pas été possible d'étudier les co-prescriptions avec les psychotropes.
Conclusion : Les posologies sub-optimales sont très fréquentes et posent la question de l'efficacité des traitements dans ce cas. Les co-prescriptions aux psychotropes ne sont pas analysables.

Une étude épidémiologique nationale transversale sur la prise en charge des sujets en EHPAD en France[9] (étude PLEIAD) a été menée du 15 mars 2010 au 4 avril 2010 auprès de 300 établissements privés de plus de 50 lits. Son objectif était de décrire la population des résidents en EHPAD, en particulier le flux d'entrée et de sortie des sujets (les 8 derniers sujets entrés ou sortis dans les 3 derniers mois précédant le début de l'enquête ont été inclus).
Résultats principaux : 44% des EHPAD possédaient une unité Alzheimer et 30% un accueil de jour. Au total, 2231 sujets ont été inclus, dont 1005 (45%) sujets étaient atteints d'une maladie d'Alzheimer ou apparentée au moment du diagnostic et 1560 (70,0%) étaient des femmes. L'âge moyen était de 85,7 ans ± 7,4 ans et le score MMSE moyen était de 13,3 ± 7,4. Durant l'étude, un résident sur 4 est entré ou sorti de l'EHPAD et 70% des sujets sont venus ou ont été transférés vers l'hôpital.
Les sujets déments étaient significativement plus jeunes (85,3 ± 6,8 ans) et avaient une plus grande dépendance par rapport aux non-déments.
Les facteurs de fragilisation étaient plus fréquents pour les résidents atteints de démence :

- perte de poids au cours des trois derniers mois chez 28% des résidents déments contre 22% des non déments ($p<0,05$),

[9] Rapport de l'étude PLEIAD (Etude Epidémiologique DEscrIptive en EHPAD) : Etude épidémiologique transversale sur la prise en charge des sujets en EHPAD - Version 4.0 du 09.08.2010.

- chutes au cours de la dernière semaine chez 16% des résidents déments contre 9% des non déments ($p<0,05$),
- recours aux neuroleptiques chez 28% des résidents déments contre 12% des non déments ($p<0,05$).

Au total, 1556 (70%) résidents ont été traités par au moins un psychotrope : 880 (39%) par antidépresseurs, 674 (30%) par hypnotiques, 426 (19%) par neuroleptiques et 776 (35 %) par anxiolytiques.
Plus de la moitié des sujets déments (54%) recevaient un médicament de la démence, dont 43 % en association à un médicament psychotrope.
181 (18%) sujets recevaient du donépézil, 229 (23%) de la mémantine, 136 (14%) de la rivastigmine et 80 (8%) de la galantamine.
Les sujets déments recevaient significativement plus souvent au moins un psychotrope que les non-déments (N= 762, 68% versus 51%) et 19% étaient traités par au moins 3 psychotropes (versus 14%).
Principales limites : On peut regretter l'absence de données sur les comorbidités des sujets. Le type de démence n'a pas été différencié malgré les données collectées permettant d'évaluer la prévalence des sujets atteints de la MA. Les posologies, l'ancienneté du traitement, les associations médicamenteuses et l'évolution des sujets ne sont pas renseignées : il n'est pas possible d'attribuer à un médicament les chutes ou les comportements anorexiques décrits.
Conclusion : Les résultats de cette étude corroborent les résultats observés en population générale, en particulier sur l'association fréquente aux psychotropes.

B. Données sur la persistance

La recherche bibliographique a retrouvé deux études, dont une française, réalisées à partir de bases de données, ayant étudié la persistance aux traitements, ainsi qu'une étude américaine sur les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique.

L'étude française[10] est une étude rétrospective, effectuée à partir de l'EGB sur les sujets ayant initié un traitement par IAChE entre janvier 2004 et décembre 2005 et pour lequel un suivi d'un an dans la base était disponible. Son objectif était d'identifier les facteurs associés au maintien des traitements par IAChE : un patient était considéré comme persistant si aucun intervalle de 60 jours ou plus entre deux remboursements successifs n'était observé au cours de l'année de suivi.
Principaux Résultats : Parmi les 942 sujets ayant initié un traitement par IAChE, 72,4% étaient des femmes. L'âge moyen des sujets était de 79,6 ans (±7,4). Les sujets étaient traités par 8 médicaments différents (médiane) : 63,7% utilisaient des psychotropes et 63,6% des médicaments à visée cardio-vasculaire. A un an, le taux de persistance a été estimé à 45,3% des sujets. La persistance était plus faible chez les sujets âgés de 80 ans ou plus (OR=0,74 [0,57 ; 0,96]) et plus élevée chez les sujets traités par antidépresseurs à l'initiation du traitement par IAChE (OR=1,38 [1,05 ; 1,82]).
Principales limites : Cette étude ne renseigne pas sur les épisodes d'hospitalisation, sur le stade de sévérité de la pathologie (facteur non pris en compte dans l'ajustement) et sa puissance est insuffisante pour trouver d'autres associations. Cette étude porte sur des données de prescription et non pas de prise médicamenteuse effective, sans information sur les causes d'arrêts de traitement.
Conclusion : La persistance des traitements spécifiques de la MA est faible (moins de la moitié des sujets à un an). Ces données françaises sont concordantes avec celles de la littérature, publiées avant 2007.

---

[10] Pariente A et al. Factors associated with persistence of cholinesterase inhibitor treatments in the elderly. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010;19:680-686.

La seconde étude est canadienne[11] et a été menée à partir de la base de données canadienne, l'Ontario Drug Benefit Programs database, afin de déterminer si des différences dans la persistance au traitement existent entre 3 IAChE (galantamine, donépézil et rivastigmine). Ont été étudiés, les sujets âgés de plus de 65 ans, en Ontario, pour lesquels une nouvelle prescription d'IAChE (rivastigmine, donépézil et galantamine en une prise par jour et en deux prises par jour) a été effectuée entre février et mai 2006 et ayant été suivis 1 an.

Principaux résultats : Entre février et mai 2006, 1131 sujets avec galantamine en une prise par jour, 1633 avec galantamine en deux prises par jour et 1062 avec rivastigmine se sont vus prescrire un nouveau IAChE.

A 1 an, la persistance a été estimée à 53,6% pour la galantamine en une prise, 45,9% pour le donépézil et 40,2% pour la rivastigmine (p=0,002). Une différence était retrouvée en termes de durée de traitement entre galantamine en une prise quotidienne (292 jours) et la rivastigmine (272 jours). La persistance a été plus élevée entre galantamine en une prise quotidienne (54%) qu'en deux prises quotidiennes (44%), sans différence sur les jours de traitements (292 vs 286 jours).

Principales limites : Les comparaisons entre traitement ne peuvent être prises en compte (non prise en compte des facteurs de confusion potentiels). Cette étude porte sur des données de prescription et non pas de prise médicamenteuse effective, sans information sur les causes d'arrêts de traitement.

Conclusion : Ces données bien que non transposables à la population française sont concordantes avec les données déjà publiées.

La troisième étude est américaine[12] et avait pour objectif d'étudier les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique des sujets traités par les médicaments de la MA et suivis pendant 1 an. Les sujets adhérents étaient ceux qui avaient pris au moins 80% des comprimés prescrits quotidiennement. Cette étude a porté sur les sujets ayant initié un traitement par rivastigmine, donépézil, galantamine ou mémantine entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2007 et qui ont été inclus dans un plan de soins de santé de Medicare.

Résultats principaux : Un total de 3091 sujets atteints de MA ont été inclus dans l'étude (36% d'hommes, âge moyen de 80 +/- 8.25 ans). Selon la définition retenue, 58% des sujets étaient adhérents aux traitements de la MA. Les facteurs associés à une meilleure adhésion thérapeutique étaient : l'âge de 86 ans ou plus (OR = 1.4 [1.13 ;1.74] comparé aux sujets de moins de 75 ans), le sexe masculin (OR = 1.18 [1.001 ;1.378]), le nombre de comprimés quotidiens (OR = 1.2 [1.16 ;1.22]), un score de Charlson moins élevé à l'inclusion (OR = 0.9 [0.86 ;0.95), le traitement par donépézil (OR = 1.33 [1.13 ;1.57]). 40% des sujets arrêtent leur traitement dans l'année de mise sous traitement et 60% ont un diagnostic de troubles du comportement ou utilisent des antipsychotiques.

Principales limites : Cette étude porte sur des données de prescription et non pas de prise médicamenteuse effective, sans information sur les causes d'arrêts de traitement. Les résultats sont à la limite de la significativité et ne prennent pas en compte tous les facteurs potentiels (sévérité de la pathologie par exemple).

Conclusion : Ces données bien que non transposables à la population française sont concordantes avec les données déjà publiées.

---

[11] Herrmann N., Binder C., Dalziel W et al. Persistence with Cholinesterase inhibitor therapy for dementia. Drugs Aging 2009, 26(5):403-407.

[12] Bijan Borah et al. Predictors of adherence among Alzheimer's disease sujets receiving oral therapy. Curent Medical Research and Opinion,2010, 26, 8:1957-1965.

C. Données sur les associations aux psychotropes

Pour les données françaises, les données sur les associations aux psychotropes reposent sur les études en population générale (étude du RSI, étude PLEIAD, études PROFIL 1 et 2 déjà décrites), les données IMS et une étude de l'Assurance Maladie.

Les données du Régime Social des Indépendants (RSI) ont montré des associations fréquentes avec les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques :
- avec les IAChE, les antidépresseurs sont co-prescrits dans 35,1% des cas, les hypnotiques dans 22,2% des cas et les antipsychotiques conventionnels dans 6% des cas ;
- avec la mémantine, les antidépresseurs sont co-prescrits dans 33,9% des cas, les hypnotiques dans 23% des cas, les antipsychotiques conventionnels dans 7,7% des cas et les atypiques dans 5% des cas.

Les données IMS (Printemps 2011) montrent également des co-prescriptions fréquentes entre les médicaments spécifiques de la MA et les antidépresseurs (34,2%), les tranquillisants (21,1%), les hypnotiques et sédatifs (12,5%) et les antipsychotiques (12,1%).

Les antipsychotiques sont plus souvent co-prescrits avec la mémantine (15,7%) que les IAChE (10,4%), alors que les antidépresseurs le sont dans des proportions similaires : 34,8% avec la mémantine et 35,1% avec les IAChE.

Les études PROFIL 1 et 2 donnent également des informations sur l'association des traitements spécifiques de la MA aux psychotropes.
Dans l'étude PROFIL 1, plus de 40% des sujets ont reçu au moins un psychotrope en traitement associé : 69% un antidépresseur (28,7% de l'échantillon total), 33% un anxiolytique (13,9% de l'échantillon total), 18% un neuroleptique (7,5% de l'échantillon total) et 11% un hypnotique (1,2% de l'échantillon total).
Les facteurs influençant la prise d'antidépresseur ont été les suivants : la région (les antidépresseurs sont plus souvent prescrits dans l'Ouest de la France), la spécialité du médecin (psychiatres), le lieu de vie (résidents en structure de soins), l'année du diagnostic (pic en 2005), la dernière profession (cadres supérieurs). Le niveau de MMSE n'a pas influé sur la prise d'antidépresseurs.
Parmi les 646 sujets au stade léger, 139 ont présenté des troubles dépressifs (32,6%) et parmi eux, 77 (55,4%) ont reçu des antidépresseurs.
Dans l'étude PROFIL 2, près de 40% des sujets ont reçu au moins un psychotrope en traitement associé : 69% un antidépresseur (26,6% de l'échantillon total), 33,1% un anxiolytique (12,7% de l'échantillon total), 14,6% un neuroleptique (5,6% de l'échantillon total) et 17,6% un hypnotique (6,7% de l'échantillon total).
Les mêmes facteurs influençant la prise d'antidépresseurs ont été retrouvés (le MMSE n'intervenant toujours pas ; ce résultat est similaire à celui retrouvé dans l'étude PROFIL 1).

Par ailleurs, l'étude PLEIAD (Etude Epidémiologique DEscrIptive en EHPAD) a montré qu'au total, 1556 résidents (70% de la population de l'étude) ont été traités par au moins un psychotrope : 880 (39%) par antidépresseurs, 674 (30%) par hypnotiques, 426 (19%) par neuroleptiques et 776 (35 %) par anxiolytiques. Parmi les sujets déments, 54 % recevaient un médicament de la démence, dont 43 % en association à un médicament psychotrope.
Le recours aux psychotropes a concerné 68% des résidents déments contre 51% des résidents non déments et 19% étaient traités par au moins 3 psychotropes (versus 14%).
Le recours aux neuroleptiques a concerné 28% des résidents déments contre 12% des non déments ($p<0,05$).

L'étude à partir de la base de données de l'Assurance Maladie[13] a concerné les personnes de plus de 60 ans, relevant du régime général de l'Assurance Maladie, prises en charge à 100% au titre d'une ALD pour « MA et autres démences » et ayant eu un remboursement d'un médicament spécifique de la MA ou ayant été hospitalisées pour MAAD. Son objectif a été d'évaluer le nombre annuel de personnes du régime général prises en charge pour une MAAD, son évolution et leurs caractéristiques dont les facteurs associés à une consommation de neuroleptiques.
Principaux résultats : Au total, ont été identifiées : 315 971 personnes en 2007, 337 038 en 2008 et 353 482 en 2009 (409 021 en tenant compte des critères sur trois ans et non pas sur une année). La prévalence sur l'année 2009 est de 2,99%, plus faible chez les hommes que chez les femmes (2% vs 3,71%) et s'accroissant avec l'âge (16,34% après 90 ans).
Parmi ceux identifiés en 2009, 67,5% avaient eu un traitement médicamenteux spécifique, 67,1% une ALD spécifique et 13,6% une hospitalisation relative à une MAAD (avec des proportions similaires en 2007 et 2008).
La proportion de malades traités par neuroleptiques en 2009 était de 18% (similaire les années précédentes). En 2009, les facteurs associés à un risque accru de remboursement de neuroleptiques étaient : un âge plus jeune (entre 60 et 75 ans), le nombre de critères d'identifications (Hospitalisation, ALD et médicaments spécifiques de la MA), l'hospitalisation dans un centre hospitalier non universitaire, un nombre élevé de consultations par un médecin généraliste. Une consultation ou plus par un psychiatre ou un neuropsychiatre libéral était associée à une moindre fréquence d'utilisation de neuroleptiques et d'hospitalisations.
Principales limites : Cette étude sous-estime le nombre de sujets atteints du fait de l'ALD « MA et autres démences » qui n'est pas forcément demandée, surtout en institution.
Conclusion : La coprescription de neuroleptiques aux traitements spécifiques de la MA est fréquente.

Deux autres études étrangères ont été retrouvées.
La première étude est une étude observationnelle multicentrique qui a été menée au Canada[14] et son objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la rivastigmine dans la prise en charge des troubles de l'attention, de l'apathie, de l'anxiété et de l'agitation chez des sujets atteints de la MA. Son objectif secondaire était d'évaluer la prise concomitante de médicaments psychotropes.
Population de sujets: Ont été inclus les sujets atteints de MA aux stades léger et modéré pour lesquels le traitement par rivastigmine était approprié, vivants en communauté ou institutionnalisés, avec un aidant, capables de donner un consentement écrit et pour lesquels une prescription récente de rivastigmine avait eu lieu. Les sujets étaient évalués avec le MMSE et la CGI version courte à 3 mois puis à 6 mois. Le fardeau de l'aidant était reporté (pas de précision sur l'échelle utilisée) et le recueil des évènements indésirables était prévu.
Résultats principaux : L'inclusion de 2119 sujets a été réalisée par 375 médecins au Canada. L'âge moyen était de 81,7 ± 8,15 ans avec une majorité de femmes (1273 ; 60,1%).
La rivastigmine était utilisée par 74,4% des sujets, 366 sujets (20%) avaient un antécédent de traitement par donépézil, 71 sujets (3,9%) un antécédent de traitement par galantamine et 20 sujets (1,1%) avec ces deux médicaments.
De nombreuses évaluations étaient manquantes lors des visites de suivi ainsi que des évaluations incomplètes. Au total au bout des 6 mois de suivi, 1166 sujets étaient suivis soit

---

[13] Tuppin P., Cuerq A., Weill A., Ricordeau P., Allemand H., CNAMTS. Maladie d'Alzheimer et autres démences : identification, prise en charge et consommation de neuroleptiques chez les bénéficiaires du régime général (2007-2009)
[14] Gauthier S., Juby A., Schecter R. EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease. Int J Clin Pract; 61; (6): 886-95.

55% des sujets inclus parmi lesquels 808 sujets (38% des sujets inclus) avaient des évaluations complètes.
Sur les 1166 sujets évalués à 6 mois, 1063 sujets prenaient encore de la rivastigmine.
Doses de rivastigmine : 642 sujets (60,4%) avaient la dose de 3 mg, 156 sujets (14,7%) la dose de 4,5 mg et 44 sujets (4,1%) la dose de 6 mg.
Le score MMSE à l'inclusion était en moyenne de 20,8 ± 4,7 et il était de 21,9 ± 5,1 à 6 mois.
A l'inclusion, 491 sujets prenaient des antidépresseurs (23,2%), 400 des antipsychotiques (18,9%), 302 des anxiolytiques (14,3%), 143 (6,8%) des hypnotiques et 34 (1,6%) des thymorégulateurs.
On constate une distribution similaire de la consommation de médicaments psychotropes au bout des 6 mois de suivi : 236 sujets (20,2%) pour les antidépresseurs, 217 sujets (18,6%) pour les antipsychotiques, 140 (12,0%) pour les anxiolytiques, 58 sujets (5,0%) pour les hypnotiques et 16 (1,4%) pour les thymorégulateurs.
Absence de présentation des évènements indésirables survenus.
Principales limites : le choix des échelles utilisées dans l'étude est discutable, la CGI courte n'est pas suffisante pour explorer l'amélioration de l'état clinique chez des sujets déments. De même il existe des échelles validées pour le fardeau de l'aidant (exemple l'échelle de Zarit) qui seraient beaucoup plus informatives.
Il existe un biais de suivi des sujets (nombreux perdus de vue à la fin de l'analyse).
Conclusion : les résultats en termes d'amélioration de l'état clinique des sujets ne peuvent être pris en compte (choix des échelles, perdus de vue). Les résultats intéressants concernent la consommation de médicaments psychotropes, fréquente chez ces sujets.

La seconde étude[15] est une étude de cohorte rétrospective sur base de données d'assurance maladie privées de 2002 à 2007. Son objectif était de comparer les délais de prescription de médicaments antipsychotiques après la primo-prescription de rivastigmine ou de donépézil.
Population de sujets: inclusion de sujets issus de deux cohortes de sujets atteints de MA (stades léger et modéré) ne présentant pas d'antécédent de traitement par médicaments antipsychotiques avec une primo-prescription de rivastigmine ou de donépézil.
Inclusion de patient avec un diagnostic selon la classification ICD9-CM, avec une assurance pendant au moins les 180 jours précédant le diagnostic et au moins une délivrance de rivastigmine ou de donépézil dans les 30 jours après le diagnostic. Exclusion des sujets recevant des antipsychotiques dans les 14 jours après la délivrance de rivastigmine ou de donépézil, et des sujets recevant plus d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
Résultats principaux : Au total 956 sujets prenaient de la rivastigmine et 12 778 sujets du donépézil. Si on s'intéresse uniquement aux sujets atteints de la MA (6166), 444 prenaient de la rivastigmine et 5722 du donépézil.
Les analyses statistiques ont été réalisées avec un modèle de Cox : les sujets prenant de la rivastigmine auraient 0,73 fois moins de risque d'avoir une prescription de médicaments antipsychotiques par rapport à ceux prenant du donépézil avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,54 à 0,99. Ce résultat est à la limite de la significativité et doit être interprété avec prudence concernant sa pertinence.
Les facteurs explicatifs d'une utilisation de médicaments antipsychotiques seraient le fait d'avoir une démence de type Alzheimer (HR = 1,18 ; p= 0,010), un âge élevé (HR = 1,03 ; p<0,001), un délai élevé entre le diagnostic de MA et la primo-prescription d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (HR = 1,01 ; p = 0,022), de faibles doses de traitements par inhibiteur de l'acétylcholinestérase à la primo-prescription (HR = 1,21 ; p = 0,003) ainsi que la

[15] Scharre D. W. , Vekeman F., Lefebvre P., Mody-Patel N., Kahler KH, Sheng Duh M. Use of antipsychotic drugs in sujets with Alzheimer's disease treated with rivastigmine versus donepezil: a retrospective, parallel-cohort, hypothesis-generating study. Drugs Aging; 27; (11): 903-13

présence d'une dépression (HR = 1,48 ; p<0,001) et de troubles neuropsychiatriques (HR = 1,41 ; p <0,001).
Principales limites : Il existe un biais de classification des sujets atteints de la MA puisque l'étude sélectionne les sujets uniquement sur les codes ICD présents dans la base de données.
Conclusion : les résultats sont peu pertinents concernant la mise en évidence d'une différence significative entre les sujets prenant de la rivastigmine et ceux prenant du donépézil par rapport à la prescription de médicaments antipsychotiques.
Les résultats à souligner sont que les facteurs explicatifs d'une utilisation de médicaments antipsychotiques seraient le fait d'avoir de faibles doses de traitements par inhibiteur de l'acétylcholinestérase à la primo-prescription, ainsi que la présence d'une dépression et de troubles neuropsychiatriques.

D. Données sur les associations potentialisant le risque iatrogène

Les données sur les associations potentialisant le risque iatrogène ont déjà été présentées. Elles reposent sur les données du Régime Social des Indépendants (RSI) et les données IMS (printemps 2011).

Les données du RSI ont montré les associations à risque iatrogène potentiel suivantes : béta-bloquants (9,7%), antipsychotiques conventionnels (6%), antiparkinsoniens (6,2%), digitaliques (3,7%), amiodarone (3%).

Les données IMS ont montré que les co-prescriptions à risque iatrogène potentiel se retrouvent dans 12,6% des cas pour les béta-bloquants, 12,2% pour les antipsychotiques conventionnels et 9,5% pour les antiparkinsoniens.

E. Données par médicament

7. Pour le donépézil

Les études PROFIL 1 et 2, déjà présentées, ont également porté plus spécifiquement sur le donépézil.
Dans l'étude PROFIL 1, 7 724 sujets ont été inclus dans un registre et 1 896 dans l'étude. Parmi les 1 914 sujets de l'étude pour lesquels un traitement a été instauré, 72,5% ont été traités par donépézil, 13,2% par galantamine, 8,5% par mémantine et 5,9% par rivastigmine.
A l'instauration du traitement, la posologie du donépézil était conforme à l'AMM dans 94,6% des cas et la prescription suivait les recommandations concernant le MMSE dans 92,2% des cas.
Lors de l'initiation, une association avec mémantine existe dans 1,5% des cas.
Le renouvellement se fait dans 93,3% à la posologie de 10 mg (le motif de renouvellement à 5 mg est essentiellement l'intolérance à la posologie de 10 mg).
Le renouvellement s'est fait dans 27% des cas dans le cadre d'une association avec mémantine. Le pourcentage de sujets en bithérapie est variable en fonction du score au MMSE :

- aucun patient avec un score > 26 n'a de renouvellement en association
- près de 10% des sujets avec un score entre 21 et 26 ont une association
- 38,3% des sujets ayant un score entre 10 et 14 ont une association

Enfin, 20,9% des sujets dont le score est < 10 ont un renouvellement sous forme d'association.
Lors du renouvellement, le MMSE est compris entre 10 et 26 dans 94,1% des cas.

- 1,76% avec MMSE < 10 (hors AMM)
- 5,21% avec MMSE > 26 (hors AMM)

La posologie initiale respecte dans 94,6% les recommandations du RCP.

Les associations concernent 27% des renouvellements de traitement (toujours avec la mémantine)
Par ailleurs, 40% des sujets traités par donépézil reçoivent des psychotropes, 69% un antidépresseur (28,7% de l'échantillon total), 18% un neuroleptique (7,5%), 11% un hypnotique (1,2%) et 33% un anxiolytique (13,9%).

Les résultats de l'étude Profil 2 sont similaires aux résultats présentés ci-dessus (la posologie initiale est conforme au RCP dans 95% des cas, 31,1% des renouvellements se font en association (toujours avec la mémantine) et 38,3% des sujets traités par donépézil reçoivent des psychotropes).

8. Pour la rivastigmine

L'étude EXTEND est une étude observationnelle prospective multicentrique portant sur les modifications de traitement lors de la première évaluation du bénéfice thérapeutique chez des sujets avec une MA légère à modérément sévère et traités par rivastigmine (1.5, 3, 4.5 et 6 mg), réalisée par Novartis, du 28/02/2004 au 16/12/2005 en France, auprès d'un échantillon de 200 neurologues assurant le recueil prospectif des données sur la base du dossier médical du patient avec un suivi de 16 à 24 semaines. Son objectif primaire était d'observer les modifications de traitement lors de la première évaluation du bénéfice thérapeutique au 6ème (±1) mois, globalement et en fonction des situations initiales de prescription (traitement « de novo » ou traitement de substitution d'un autre IAChE). Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'observer le devenir des sujets (évolution MMSE) après un traitement de 4 à 6 mois par rivastigmine en fonction de la situation initiale de prescription, de la sévérité du déclin cognitif dans les 6 à 12 mois qui ont précédé l'initiation du traitement et d'observer les situations initiales de prescription, traitement « de novo » ou traitement de substitution d'un autre inhibiteur de l'acétylcholinestérase.
Les sujets inclus dans cette étude étaient âgés de 50 ans ou plus, non hospitalisés, présentant une MA probable de forme légère à modérément sévère, selon les critères NINCDS-ADRDA ou DSM-IV et pour lesquels une première prescription de rivastigmine conformément au RCP était mise en place (intolérance au traitement antérieur par un IAChE).
Résultats principaux : Au total 547 sujets ont été inclus dans l'étude.
Les posologies de rivastigmine à la visite de contrôle étaient de 6,6 ± 2,6 mg/jour (6.1 mg/j pour la population « de novo », 8,8 mg/jour pour les sujets substitués pour inefficacité et 7,6 mg/jour, pour ceux substitués pour intolérance).
L'arrêt du traitement a été rapporté pour 51 (13,8%) des 369 sujets dont on a l'information de suivi, 3 (0,8%) pour inefficacité, 39 (10,6%) pour intolérance, et 6 (1,6 %) sont décédés. Les arrêts ont été plus fréquents dans le groupe des substitutions pour intolérance (23%), et rares (4,5%) dans le groupe des substitutions pour inefficacité.
Le traitement par la rivastigmine a été modifié à la visite de suivi pour 170 sujets (46,4%), mais nettement moins souvent dans le groupe de substitution pour inefficacité (31,1%) que dans les groupe « de novo » (48,4%) ou de substitution pour intolérance (50%). Les raisons de modification, quand elles ont été notifiées (72 sujets), étaient le plus souvent une efficacité insuffisante (61,1%) ou une intolérance (27,8%).
Les modifications de traitement n'ont été notifiées que pour 131 des 170 sujets. Il s'agissait le plus souvent d'une augmentation de la posologie de la rivastigmine (75,6 % globalement et 80% pour les sujets du groupe substitution pour inefficacité).
Un nouveau traitement par un autre IAChE a été instauré chez 10,7 % et la mémantine a été introduite chez 9,2 % des sujets. 3,8 % seulement des sujets ont arrêté tout traitement (aucun dans le groupe de substitution pour inefficacité).
Principales limites : les sujets n'étaient pas représentatifs des sujets traités en pratique courante car ils ont été sélectionnés en fonction du respect ou non du RCP.
Le problème des effectifs des populations analysées par rapport à la population incluse rend impossible la prise en compte de ces résultats. Aucune information de suivi n'est disponible pour 178 sujets (32%) et 169 sujets (31%) n'ont pas de visite de contrôle documentée. Parmi

ces derniers 159 (29 %) n'ont aucune évaluation de la tolérance. 221 sujets (40,4%) ont été exclus de l'analyse per-protocole : traitement antérieur par IAChE inférieur à 4 mois (11, soit 2,0%), intervalle de temps entre traitement antérieur par IAChE et rivastigmine supérieur à 15 jours (31, soit 5,7%), absence de consultation de suivi (169, 30,8%) et consultation de suivi moins de 4 mois après l'instauration de la rivastigmine sans arrêt du traitement (33, soit 6,0%).
Les effets indésirables ont pu être sous-évalués, du fait du mode de recueil effectué seulement à la consultation de suivi. Les autres causes de modification du traitement, en dehors de la modification de posologie, n'ont pas été présentées en détail.
Conclusion : Cette étude, de qualité méthodologique insuffisante, ne permet pas de tirer de conclusion.

L'étude EMA (Prospective Observational Study on rivastigmine Transdermal Patch Utilization) est une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique internationale (France, Allemagne, Grèce, et Suède). Son objectif était d'évaluer les conditions d'utilisation (incluant l'adhésion thérapeutique) du traitement par rivastigmine patch par les sujets et/ou les aidants et la nature et la fréquence des problèmes lors de l'usage courant et à long terme de rivastigmine patch au cours d'une année de suivi.
La population de l'étude était représentée par les sujets atteints de MA de stade léger à modérément sévère avec prise de rivastigmine patch (actuelle, nouvelle, ou reprise du traitement) ayant un aidant et ayant été inclus par des médecins neurologues, psychiatres, gériatres, médecins généralistes et médecins généralistes spécialisés en gériatrie. L'inclusion des sujets a été réalisée entre mars 2009 et janvier 2010. Le suivi des sujets consistait en 6 visites réparties tous les 2 mois avec remplissage de questionnaires sur l'utilisation, l'adhésion thérapeutique et la tolérance. Il est à noter qu'une visite supplémentaire était planifiée 1 mois après la première visite pour les sujets initiant ou ré-initiant un traitement par rivastigmine. La période de suivi était de 12 mois au total. Une stratification a été effectuée selon le statut d'initiation du traitement, l'âge, le lieu de vie et la présence d'un aidant.
Résultats principaux : Au total 1305 sujets ont été inclus, dont 1263 sujets évaluables comprenant 327 (25,9%) sujets pour la France. En France, parmi les 327 sujets inclus par 29 médecins, 216 (66,1%) étaient des nouveaux utilisateurs et 111 (33,9%) des anciens utilisateurs de rivastigmine patch.
Les traitements antérieurs ont consisté en des combinaisons de traitements entre eux dans 29,3% des cas, le plus souvent par l'association donépézil + mémantine (5%), galantamine + mémantine (3,6%) et par rivastigmine oral + rivastigmine patch (3,6%).
La dose utilisée était de 4,6 mg/j pour 54,7% des sujets et de 9,5 mg/j pour 41,6% d'entre-eux. Dans 10,8% des cas, un autre traitement de la MA était associé au patch de rivastigmine à la visite d'inclusion. Lors de la dernière visite de suivi, 14 ,1% des sujets étaient sous 4,6 mg/j et 78% sous 9 mg/j. La durée de traitement par le patch dosé à 4,6 mg/j a été de 4 semaines ou plus pour 88,5% des sujets incidents.
Pour 10,1% des patchs utilisés (concernant 31,9% des sujets et 18,3% des jours de traitement), un même site d'application a été choisi que lors des 7 jours précédents. Ce risque de mésusage est plus fréquent lorsque c'est le patient qui s'applique le patch et il augmente avec l'âge du patient. D'autres types de mésusage peuvent être décrits, mais ils restent relativement peu fréquents : plus d'un patch utilisé par jour (<2% des sujets), application d'un patch sans avoir enlevé le précédent (4,7% des sujets). La compliance a été mesurée sur les sujets pour lesquels au moins 50% des visites de suivi ont été effectuées. En France, elle a été estimée à 18,1% (30,5% sur l'échantillon total).
Durant l'étude, 53 (16,2%) sujets ont arrêté le traitement par rivastigmine, pour problème de tolérance principalement.
Les données de tolérance ne seront pas présentées ici (cf. paragraphe tolérance des avis).
Principales limites : Un biais de sélection des sujets ne peut être écarté du fait de l'absence d'information sur le recrutement des sujets (consécutif ?) et l'absence de registre

permettant de comparer les sujets vus en consultation et les sujets finalement inclus dans l'étude. La représentativité des prescripteurs et des sujets n'est pas documentée.
Conclusion : les sujets étaient inclus selon les indications de l'AMM, on ne peut donc pas vérifier l'adéquation aux indications en pratique courante. Les résultats ne sont pas représentatifs de la pratique courante. Les modalités d'utilisation (posologie) respectent les recommandations. En revanche, la compliance est faible.

9. Pour la galantamine

Il n'y a pas de nouvelles données d'utilisation portant spécifiquement sur la galantamine.

10. Pour la mémantine

Les données spécifiques sur la mémantine reposent sur l'étude observationnelle d'utilisation de la mémantine en France réalisée par l'Inserm à partir des données de l'Assurance Maladie[16]. Son objectif était de décrire les caractéristiques de la population de sujets recevant de la mémantine lors de la primo-prescription de mémantine.
La population source était constituée de sujets ayant au moins un remboursement de mémantine (première prescription) entre aout 2003 et le 31 mars 2005 à partir des bases de données de l'assurance maladie CNAMTS, après sélection aléatoire au sein de cette population (1/7) puis nouvelle sélection aléatoire d'un sous-groupe de sujets et envoi de questionnaires aux neurologues ayant prescrit la mémantine pour le recueil de données cliniques sur la période précédant l'instauration du traitement par mémantine. Les données concernaient la MA et maladies apparentées, la sévérité de la démence à l'aide du MMSE, la présence de symptômes neuropsychiatriques à l'aide du Neuro-Psychiatric Inventory et l'autonomie à l'aide de l'échelle IADL.
Résultats principaux : Au total 5283 sujets ont été sélectionnés de façon aléatoire à partir de la population source comprenant 3666 femmes (69,4 %) et 1617 (30,6 %) hommes avec un âge moyen de 80,8 ans ± 7,6 ans.
L'intervalle moyen d'instauration du traitement par rapport au diagnostic était de 13,3 ± 6,0 mois avec une durée de traitement moyenne de 10,4 ± 6,1 mois.
Ont été répertoriés 574 (10,9 %) décès et 229 (4,3%) perdus de vue au sein de la cohorte de 5283 sujets. Les données cliniques ont été recueillies pour 241 (48,1 %) sujets suite à la sélection aléatoire de 501 sujets au sein des 5283 sujets de la base de données CNAMTS. L'âge moyen était de 80,1 ± 6,7 ans comprenant 72,8 % de femmes (répartition similaire à la population source). Pour les diagnostics, la MA diagnostiquée représentait 88,6% des sujets et les maladies apparentées 11,4%. Le délai entre le diagnostic et l'instauration de mémantine était de 1,8 ans.
Concernant le score MMSE avant mémantine, il était en moyenne de 14,1 ± 5,5, avec 18.6% des sujets au stade modéré (16 à 20) et 13.7% au stade léger (> 20).
Le respect des recommandations de prescription selon le MMSE (3 à 15 points) concerne 66% des sujets. Les prescriptions pour un stade plus sévère concernent 1, 7 % des sujets. Par ailleurs, 61,5% des sujets présentaient des troubles du comportement et une dépendance aux IADL était présente pour tous les sujets.
La proportion de sujets atteints aux stades modéré à sévère a été estimé à 77% (4082).
Concernant les médicaments concomitants, 3307 sujets (62,6%) étaient précédemment traités par inhibiteurs de l'acétylcholine estérase et 2937 (55,6%) continuaient ces médicaments lors de l'instauration de la mémantine. La prescription de la mémantine s'est

[16] Vidal J-F, Lacombe J6M, Dartigues J-F, Pasquier F, Robert P, Tzourio C, Alpérovitch A. Memantine therapy for Alzheimer disease in real-world practice: an observational study in a large representative sample of French sujets. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008; 22; (2): 125-30

faite en monothérapie dans 46,7% des cas et en bithérapie pour 53,3 % d'entre eux. Le nombre moyen de médicaments associés a été de 8,2 ± 4,4 et celui des médicaments psychotropes de 1,6 ± 0,8.
La compliance et l'interruption de la mémantine ont été étudiées sur 3258 sujets avec données de suivi disponibles au cours des 6 mois suivants l'instauration de la mémantine.
Le taux d'interruption de traitement était significativement plus élevé chez les sujets plus âgés (p<0,0001).
Le taux de mortalité à 1 an a été de 12,5 (IC 95% : 11,5 – 13,6) pour 100 personnes-années.
Il existe un taux de décès significativement plus important chez les hommes (p<0,0001). Par ailleurs, le taux de mortalité était 2,5 fois plus important chez les sujets traités pour la MA et maladie apparentées par rapport à la population générale (absence de justification statistique).
Principales limites : Les données sont souvent présentées en termes de pourcentages sans effectif (par exemple absence du nombre de sujets interrompant leur traitement par mémantine au cours du suivi, avec cependant quelques données dans la discussion : 26% à 6 mois et 36% à 12 mois). Les motifs d'interruption de traitement permettant d'évaluer l'imputabilité de la mémantine par rapport aux effets indésirables possibles ne sont pas présentés. L'estimation de l'extrapolation du nombre de sujets atteints aux stades modéré à sévère dans la population n'est pas précisée au niveau statistique alors que l'échantillon pris pour réaliser l'extrapolation (241 sujets) ne correspond qu'à 4,6 % de la population des 5283 sujets. Concernant les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase, on regrette l'absence de présentation des données selon les différentes molécules utilisées pour la durée de traitement et les bithérapies avec la mémantine.
Conclusion : Cette étude apporte des informations intéressantes sur un échantillon de 241 sujets sélectionnés à partir de la base de données. Cependant la question de l'extrapolation des résultats se pose et des données plus précises concernant la mortalité sont manquantes (causes de décès notamment).
Ces données ne modifient pas les conclusions provisoires sur les données intermédiaires prises en compte lors de la réévaluation de 2007[17].

IV. Données en conditions réelles d'utilisation sur l'impact des traitements sur les critères de santé publique

A. Efficacité en pratique courante

Une étude française a étudié la mortalité et la durée de survie des sujets atteints de démence au sein de la cohorte Paquid[18]. La méthodologie de cette étude n'est pas décrite. Les personnes incluses (cas incidents survenus de 1999-2000 à 2006-2007) ont été suivies jusqu'en 2008-2009.
Principaux Résultats : 460 personnes démentes (cas incidents survenus de 1999-2000 à 2006-2007) ont été suivies jusqu'en 2008-2009. La durée de suivi a été en moyenne 5.5 ans (médiane = 5.2 ans, min = 0.7 ans et max = 14.2 ans).
Au cours du suivi, 362 décès sont survenus. Les personnes décédées étaient plus souvent des hommes que les personnes non décédées (30.7% versus 16.5%), un peu plus âgées (85.2 +/-5.3 ans vs 83.8 +/-4.8 ans, p=0.01), avec un score IADL plus élevé (10.4+/-3.2 vs 9.08+/-3.5, p<0.001), un score MMSE plus faible (18.2+/-6.6 vs 20.2+/-4.7, p=0.001).
Au moment du diagnostic de démence, 26 personnes étaient traités par IAChE. Le pourcentage de personnes traitées au moment du diagnostic était plus faible chez les personnes décédées (3%) que chez les personnes non décédées (15.5%) (p<0.0001).

---

[17] Vidal JS, Lacombe JM et Alpérovitch A - Etude sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante – 28/12/2007
[18] Etude sur les IAChE dans la cohorte PAQUID – Rapport du 15 mars 2011 – Fleur Delva, Catherine Helmer et Jean-François Dartigues

L'estimation du risque de décès selon la prise de traitements donne un HR brut de 0.44 [0.24 ; 0.81] (p=0.008) qui devient non significatif après ajustement sur le sexe, l'âge au moment du diagnostic, le niveau d'étude, le score IADL, le déclin annuel au MMSE : HR ajusté = 0.62 [0.34 ; 1.15] (p=0.13).
Une analyse portant sur la prise de traitements au moment du diagnostic et au cours du suivi donne un HR brut de 0.51 [0.36 ; 0.73] (p=0.0002) et un HR ajusté sur les facteurs précédemment cités de 0.65 [0.44 ; 0.95] qui reste significatif (p=0.02).
La durée moyenne de survie a été étudiée avant et après la mise sur le marché des IAChE. Les cas incidents de démence de la période 1990-1998 (n=280) ont été comparés aux cas incidents de la période 1999-2007 (n=460).
Comparés à la période la plus ancienne, les hommes sont moins nombreux (27.8% vs 35.0%, p=0.04), l'âge au diagnostic est plus élevé (75.4% des sujets de 81 ans et plus vs 57.8%, p<0.0001 et un âge moyen de 84.9 ans vs 82.3 ans), de niveau d'étude plus élevé (65.5% de niveau primaire à supérieur validé vs 34.5%, p=0.04) et la répartition par type de démence différente : plus de MA probable ou possible (77.4% vs 70%) et de Démence mixte (6.9% vs 0%) au détriment des démences vasculaire et parkinsonienne. Le score IADL ne diffère pas selon la période considérée (10.1+/-3.3 vs 10.8+/-3.5, p=0.15), mais le score MMSE est plus élevé (18.6+/-6.2 vs 15.7+/-6.6, p<0.0001). La durée moyenne de survie ajustée sur l'âge a été plus longue (6.11 ans +/-0.25 vs 5.62 ans +/-0.24, p=0.03).
Principales limites : L'ajustement n'a pas pris en compte l'ensemble des facteurs de confusion potentiels et, concernant la durée de survie, il s'agit d'une comparaison de type avant/après, de faible niveau de preuve.
Conclusion : Les résultats sur la mortalité sont non significatifs ou tendent vers la non-significativité après ajustement sur certains facteurs (le sexe, l'âge au moment du diagnostic, le niveau d'étude, le score IADL, le déclin annuel au MMSE).

Une étude suédoise[19] multicentrique (10 centres) prospective longitudinale, sur 3 ans, a été menée sur des sujets avec une MA et traités par donépézil afin d'étudier leur évolution cognitive, globale et fonctionnelle. Le MMSE, l'Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog), l'IADL et la Clinician Interview-based impression (CIBIC) étaient documentés à l'inclusion et tous les semestres pendant trois ans. Les sujets inclus devaient être âgés de plus de 40 ans, vivre à domicile, avoir un aidant, être évaluables au MMSE à l'inclusion et capables de donner un consentement afin de participer à l'étude.
Critères de non inclusion : sujets ayant déjà un autre traitement par IAChE, contre-indication aux IAChE,
Résultats principaux : Au total 435 sujets ont été inclus, dont 282 (64,9 %) étaient des femmes. L'âge moyen était de 74,6 ± 6,5 ans et l'âge de début des premiers symptômes de la maladie : 71,5 ± 6,9 ans. Le score MMSE moyen était de 22,9 ± 4,6, pour l'ADAS-Cog : 20,7 ± 10,0 et pour le score IADL : 15 ± 5,9.
Après 3 ans de suivi, le changement moyen du MMSE était de 3,8 points. La variation du score ADAS-Cog était de 8.2 points, inférieure à la variation calculée par l'équation de Stern de 15.6 points. Au cours du suivi, 269 sujets (62 %) sont sortis de l'étude : 69 pour admission en maison de retraite, 35 pour problème d'effets secondaires, 27 pour problème de compliance, 25 pour décès, 25 pour détérioration, 24 pour changement vers un autre IAChE. Ces sujets sont plus âgés à l'inclusion, ont un score MMSE plus bas, un score ADAS-Cog plus élevé et reçoivent plus de médicaments à l'inclusion.

[19] Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, Batsman S, Nasman B, Ekdahl A, Kilander L, Grut M, Ryden M, Wallin A, Jonsson M, Olofsson H, Londos E, Wattmo C, Eriksdotter Jonhagen M, Minthon L, Swedish Alzheimer Treatment Study Group (SATS). donépézil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23(3):150-160.

Principales limites : Un biais de sélection des sujets ne peut être écarté, du fait des méthodes diagnostiques différentes employées d'un centre à l'autre (scanner cérébral, IRM, ponction lombaire, électroencéphalogramme et tests neuropsychologiques). L'absence de définition des niveaux de changements observés au niveau individuel sur le CIBIC.
La question de la pertinence clinique des différences de scores observées n'est pas abordée. L'absence de bras de comparaison ne permet pas d'attribuer les résultats des scores MMSE et ADAS-Cog à l'effet du traitement (biais de confusion non contrôlés). La transposabilité des résultats de cette étude à la pratique courante française n'est pas assurée (données anciennes, sur 10 centres suédois…).
Conclusion : Cet article est peu informatif sur l'évolution des sujets traités par donépézil. Il faut noter le pourcentage élevé d'arrêt de traitement au bout des 3 ans de suivi.

B. Effet structurant

Le rôle structurant d'un médicament peut être évoqué lorsque sa prescription représente une occasion privilégiée pour mettre en place, à long terme, une prise en charge thérapeutique, médico-psycho-sociale individualisée et pour favoriser un accompagnement personnalisé des sujets avec le soutien des aidants.

Aucune donnée épidémiologique sur le potentiel effet structurant des médicaments spécifiques de la MA n'a été retrouvée dans les dossiers des laboratoires ou dans la littérature scientifique.

C. Impact sur la qualité de vie du patient

Aucune donnée épidémiologique récente, de bonne qualité méthodologique, sur l'impact des traitements sur la qualité de vie des sujets n'a été retrouvée dans les dossiers des laboratoires ou dans la littérature scientifique.

D. Conséquences de l'arrêt du traitement sur les fonctions cognitives

Aucune donnée épidémiologique récente sur les conséquences de l'arrêt de traitement sur les fonctions cognitives n'a été retrouvée dans les dossiers des laboratoires ou dans la littérature scientifique.

E. Impact sur la charge et la qualité de vie de l'aidant

Une étude américaine[20] rétrospective sur dossiers médicaux en maisons de retraite a étudié la relation entre l'arrêt de la prise de mémantine et l'évolution de l'état de santé de résidents institutionnalisés atteints de MA, sous l'hypothèse que l'arrêt du traitement serait associé à un déclin de l'état de santé des sujets. Les sujets inclus étaient des résidents atteints de MA, institutionnalisés depuis au moins 90 jours, âgés de plus de 50 ans au moment du recueil des données, avec une prise de mémantine d'au moins 90 jours ou alors d'au moins 30 jours avec une interruption du traitement pendant 60 jours maximum. Les informations concernant les sujets devaient être disponibles pendant au mois 90 jours (soit 30 jours avant et 60 jours après l'interruption).

---

[20] Fillit H, Hofbauer RK, Setyawan J, Tourodimitris S, Fridman M, Pejovíc V et al. Memantine discontinuation and the health status of nursing home residents with Alzheimer's disease. J Am Med Dir Assoc 2010;11(9):636-644.

Résultats principaux : L'étude s'est déroulée de mai 2007 à aout 2007 dans 113 institutions spécialisées dans la prise en charge de sujets âgés. Au total inclusion de 521 résidents, 273 (52,4%) étaient traités sans interruption pendant 90 jours.
L'analyse des résultats est peu contributive compte tenu de la méthodologie de cette étude ne prenant pas en compte les critères de diagnostic existants pour la sélection des sujets atteints de MA. Dès lors, l'interprétation des résultats obtenus perd son utilité compte tenu de l'absence d'extrapolation possible au niveau de la France.
Concernant l'observation d'une augmentation des troubles comportementaux et du recours aux neuroleptiques en institution à l'arrêt du traitement par mémantine mentionnée par le laboratoire, aucune imputabilité des symptômes n'a été démontrée et il n'est pas exclu que les troubles comportementaux soient attribuables à la mémantine. En effet le RCP de la mémantine indique que des effets indésirables de type somnolence, hallucinations, réactions psychotiques sont possibles, il faut donc évaluer l'imputabilité des troubles du comportement. Les résultats de cette étude ne peuvent pas confirmer l'efficacité de la mémantine sur l'argument d'une forte augmentation des troubles du comportement apparaissant à l'arrêt du traitement.
Principales limites : Un biais de sélection des sujets dans le diagnostic de la MA ne peut être écarté (absence de justification concernant le choix des critères des 31 symptômes puisque des références existent déjà pour la classification des sujets atteints de la MA : échelles d'évaluation de l'état cognitif, psycho comportemental et de l'autonomie).
Il n'y a pas d'information concernant :
- les sujets non éligibles ou ceux dont le dossier était manquant lors de l'enquête.
- les autres traitements de la démence utilisés avant, pendant ou après le traitement par mémantine.

Il n'y a pas de justification méthodologique du score utilisé pour évaluer l'état de santé et le changement cliniquement pertinent.
Un biais de mémorisation (évaluation rétrospective sur dossiers médicaux) est possible, avec difficulté d'obtenir l'exhaustivité des symptômes.
Conclusion : La méthodologie de cette étude ne permet pas d'exploiter les résultats. Devant l'absence de prise en compte des échelles de diagnostic et d'évaluation pour les sujets atteints de MA et maladies apparentées, l'extrapolation des résultats à la population française n'est pas réalisable.

F. Impact sur l'organisation des soins (hospitalisations, institutionnalisation)

L'étude de cohorte française sur 2 ans auprès d'un sous-échantillon de sujets de la cohorte REAL.FR[21] a porté sur les facteurs prédictifs d'hospitalisation chez les sujets atteints de MA. Ont été inclus les sujets avec une MA en accord avec la définition NINCDS-ADRDA et les critères du DSM-IV, recrutés entre 2000 et 2002, avec une MA de sévérité modérée et un MMSE compris entre 10 et 26, vivant en communauté et avec un médecin identifié.
Principaux Résultats : Sur les 696 sujets inclus, 611 (89,1%) étaient traités par des médicaments spécifiques de la MA. L'incidence annuelle des hospitalisations a été de 26,2%. Après 2 ans, 202 sujets ont été hospitalisés, comptabilisant 296 hospitalisations au total. L'analyse univariée a retrouvé les facteurs prédictifs suivants : âge, BMI, scores ADL, IADL A, NPI, Zarit, MNA, mauvais équilibre debout, assistance médicale, utilisation de 4 médicaments ou plus, nombre de comorbidités et traitement spécifique pour la MA (RR = 0,6

[21] Voisin T., Andrieu S., Cantet C., Vellas B., REAL.FR Group - Predictive Factors of Hospitalizations in Alzheimer's disease : A two-year prospective study in 686 sujets of the REAL.FR study

[0,39 ; 0,93], p=0,0213). Après analyse multivariée, seuls les 3 facteurs suivants sont restés significatifs :
- le niveau de dépendance sur le score ADL (RR = 0,81 [0,70 ; 0,95], p = 0,0091
- l'utilisation de 4 médicaments ou plus : RR = 1,83 [1,31 ; 2,58], p = 0,0005
- le score NPI : RR = 1,011 [1,001 ; 1,022], p = 0,0427

L'analyse des facteurs prédictifs d'hospitalisation due à une conséquence directe de la MA (behavourial disorders or discharge) retrouve les 3 facteurs suivants :
- le niveau de dépendance sur le score ADL : RR = 0,69 [0,53 ; 0,88], p = 0,0033
- la charge pour les aidants (ZARIT) : RR = 1,03 [1,01 ; 1,05], p = 0,0079
- le score NPI : RR = 1,07 [1,03 ; 1,12], p = 0,0007

Principales limites : La représentativité de l'échantillon sélectionné n'est pas garantie. L'étude n'a pas pris en compte l'ensemble des facteurs de confusion potentiels.
Conclusion : les traitements spécifiques ne semblent pas être un facteur protecteur au regard des hospitalisations.

Une étude suédoise, prospective, sur 3 ans, multicentrique[22] a cherché à identifier les facteurs de risque d'institutionnalisation en maison de retraite des sujets atteints de MA.
Les sujets ont été recrutés jusqu'à fin octobre 2004 par 14 centres de la mémoire, avec un score MMSE compris entre 10 et 26, chez lesquels un diagnostic de démence a été porté selon le DSM-IV, vivant à domicile et ayant un aidant. A l'inclusion et tous les 6 mois, les sujets ont été évalué avec le MMSE, le score IADL et l'échelle « Physical Self-Maintenance »
Résultats principaux : Un total de 880 sujets a été inclus dans l'étude. Durant l'étude, 206 sujets (23%) ont été admis en maison de retraite. Les facteurs ayant précipité l'institutionnalisation ont été : un niveau cognitif et fonctionnel bas à l'inclusion, un déclin plus rapide sur l'IADL, le sexe féminin, le fait de vivre seul et une dose moyenne basse d'IAChE (OR = 0.63 [0.47 ;0.85]).
Principales limites : la transposabilité non assurée (étude suédoise sur une population très sélectionnée de sujets, données anciennes). Tous les sujets étaient traités par IAChE.
Conclusion : Cette étude ne permet pas d'étudier l'éventuel effet traitement sur l'institutionnalisation.

G. Impact sur la mortalité

Aucune donnée récente sur l'impact des traitements sur la mortalité des sujets atteints de MA n'a été retrouvée.

[22] Wattmo C, Wallin A, Londos E, Minthon L. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease : a longitudinal study of cognition, ADL, service utilization, and cholinesterase Inhibitor treatment. The Gerontologist 2011, 51 [1]:17-27.

V. Conclusion

A. Sur les données d'utilisation

Les données d'utilisation disponibles depuis 2007 corroborent les conclusions de la première réévaluation :

- globalement, un tiers des sujets présentant une MA n'est pas traité par médicaments spécifiques.

- bien que les indications et les posologies soient globalement respectées, le respect de l'AMM n'est pas optimal. L'utilisation de posologies inférieures aux recommandations expose au risque d'effets secondaires en posant la question de la perte d'efficacité des produits prescrits.

- pour la mémantine, les données disponibles suggèrent que le stade de sévérité à la mise sous traitement n'est pas respecté.

- l'association entre IAChE et mémantine, dont l'efficacité n'a pas été démontrée, est fréquente.

- l'association aux psychotropes est fréquente.

- les associations à risque iatrogène potentiel ne sont pas négligeables.

- la persistance est faible.

B. Sur l'impact des médicaments sur les critères de sante publique

Les données épidémiologiques concernant l'impact des médicaments spécifiques de la MA sur la morbi-mortalité, la qualité de vie, le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable.
De manière générale, la transposabilité des résultats de ces études à la pratique courante n'est pas assurée du fait :
- d'une qualité méthodologique discutable
- du choix des échelles utilisées pour évaluer l'état de santé des sujets
- des critères utilisés pour le diagnostic de la MA
- du biais de sélection des sujets inclus dans ces études
- du taux de perdus de vue lors du suivi des sujets inclus dans les cohortes
- de la non prise en compte de facteurs de confusion potentiels, des changements entre traitements
- de résultats souvent à la limite de la significativité et dont la pertinence clinique reste à démontrer
- d'un manque de puissance de certaines études ne permettant pas de conclure
- de la rareté des études françaises réalisées depuis la première réévaluation dans ce domaine.

Il serait donc nécessaire que des données de qualité soient disponibles en France chez les personnes atteintes de MA permettant de documenter les conditions d'utilisation des médicaments prescrits dans le cadre de cette pathologie, leurs modalités de prise en charge, ainsi que les critères de santé publique (bénéfice pour le patient à moyen et long terme, impact sur l'organisation des soins, etc.).

VI. Intérêt de santé publique rendu

Le fardeau de santé publique représenté par la MA est majeur compte tenu :
- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Dans la sous-population des sujets atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie (pour la mémantine), tout comme dans celle des sujets atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie (pour le IAChE), le fardeau reste majeur.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2008-2012).

Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un bénéfice faible des traitements sur la cognition, le fonctionnement global et sur les activités de la vie quotidienne des patients par rapport au placebo.

Néanmoins, l'impact rendu par ces médicaments dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :
- la question de la transposabilité des résultats d'efficacité se pose dans la mesure où les traitements n'ont été évalués que dans le cadre d'essais cliniques dont la durée était limitée le plus souvent à 6 mois et dans lesquels la présence d'un aidant était le plus souvent requise.
- les données sur les critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les traitements spécifiques de la MA n'est toujours pas démontré.

Rappels

- **ISP rendu par le donépézil en 2011**

L'intérêt de santé publique rendu par les IAChE ne peut être apprécié ; il reste attendu.

- **ISP rendu pour les IAChEs en 2007**

Le fardeau de santé publique représenté par la MA est majeur compte tenu :
- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.

Dans la sous-population des sujets atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie, le fardeau est également majeur.

L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2004-2007).

Les résultats des études sont convergents sur l'existence d'un bénéfice des IAChE sur la cognition et sur l'état global des sujets par rapport au placebo.

Néanmoins, l'impact rendu par ces médicaments dans la vraie vie sur la morbi-mortalité et la qualité de vie reste à démontrer car :
- la question de la transposabilité se pose dans la mesure où les effets des IAChE n'ont été évalués que dans le cadre de protocoles ayant sélectionné les sujets sans comorbidités, ne recevant pas de co-prescriptions notamment de psychotropes et dont la participation aux études était conditionnée par la présence d'un aidant.
- l'efficacité n'a pas été évaluée au long cours : la durée de la plupart des études est limitée à 6 mois alors que le traitement peut être prescrit pendant plusieurs années ;
- l'intérêt des IAChE est jugé sur des critères intermédiaires dont la corrélation avec des critères de santé publique tels que le retard à l'entrée en institution, le passage à un stade de sévérité ultérieur, le fardeau de l'aidant ou la mortalité n'a pas été établie.

Par ailleurs, il n'est pas possible actuellement de repérer les sujets répondeurs à ces traitements. Les résultats de l'étude REAL.FR suggèrent l'existence d'une sous population de sujets avec un déclin cognitif rapide et qui pourrait bénéficier de ces médicaments.
En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par les IAChE ne peut être apprécié. Leur intérêt de santé publique reste attendu.

- **ISP rendu pour la mémantine en 2008**

Le fardeau de santé publique représenté par la MA est majeur compte tenu :
- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des sujets.
Il reste majeur, dans la sous-population des sujets atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie.
L'amélioration de la prise en charge globale de la MA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan MA 2004-2007).
Les résultats de l'étude post-inscription, ne confirment pas l'existence d'un impact d'mémantine sur la morbi-mortalité (cognition...) et la qualité de vie des sujets, notamment sur le retentissement sur les activités quotidiennes.
De plus, ces données sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable de mémantine sur :
- la fréquence des hospitalisations,
- la fréquence du recours aux psychotropes,
- le retard de l'entrée en institution,
- le fardeau de l'aidant.
Par ailleurs, il n'est toujours pas possible de repérer les sujets répondeurs à ce traitement.
En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par mémantine dans ces formes de MA n'est pas démontré.

ANNEXE 3 – RECHERCHE DOCUMENTAIRE

1 - Bases de données bibliographiques

Le *tableau 1* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline:

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	**Période**	**Nombre de références**
	Données clinique d'efficacité		
		01/2007 – 05/2011	**286**
Etape 1	"donepezil" [Supplementary Concept] OR "rivastigmine" [Supplementary Concept] OR "Galantamine"[Mesh] OR "Memantine"[Mesh] OR Aricept[ti] OR donepezil[ti] OR Exelon[ti] OR rivastigmine[ti] OR reminyl[ti] OR galantamine[ti] OR ebixa[ti] OR memantine[ti]		
ET			
Etape 2	("Alzheimer Disease"[Mesh] OR alzheimer[ti] OR "Dementia"[Mesh] OR dementia[ti] OR (Mild[ti] OR moderate[ti]) AND alzheimer[tiab] OR cognitive impairement[tiab])		
ET			
Etape 3	("guidelines as topic" [mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Guideline" [Publication Type]) OR (Meta-Analysis [MeSH] OR Meta-Analysis [Publication Type] OR Meta Analysis [Ti]) OR (Systematic Review [Ti] OR "Review Literature as topic" [MeSH] OR "Review" [Publication Type]) OR (Randomized Controlled Trials [MeSH] OR Randomized Controlled Trial [Publication Type] OR Randomized [Ti])		
	Données d'utilisation		
		01/2007 – 05/2011	**65**
Etape 1	"("Alzheimer Disease"[Mesh] OR alzheimer[ti] OR "donepezil"[Supplementary Concept] OR "rivastigmine"[Supplementary Concept] OR "Galantamine"[Mesh] OR "Memantine"[Mesh] OR Aricept[ti] OR donepezil[ti] OR Exelon[ti] OR rivastigmine[ti] OR reminyl[ti] OR galantamine[ti] OR ebixa[ti] OR memantine[ti])		
ET			
Etape 2	("Cohort Studies" [MeSH] OR "Follow-Up Studies" [MeSH] OR "Observational studies" [tiab] OR "Observational study" [tiab]) OR ("Drug Utilization" [Mesh] OR utilization [tiab] OR prescription [tiab] OR utilisation [tiab] OR registry [tiab] OR registries [tiab])		
	Littérature francophone		
		01/2007 – 05/2011	**67**
Etape 1	Mcl=(Démence Alzheimer ET [medicament])		

2 – SITES CONSULTES

Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé
Bibliothèque médicale Lemanissier
Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD
Expertise collective INSERM
Société Française de Médecine Générale - SFMG

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé - AETMIS
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
Alberta Medical Association
Alzheimer Association
Alzheimer's society
American College of Physicians - ACP
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Knowledge Summaries
CMA Infobase
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Development and Evaluation Committee - DEC (ex NCCHTA : rapports de 1995 à 2000)
European Federation of the Neurological Societies
Euroscan
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee- GPAC
Guidelines International Network - GIN
Guidelines Finder (National Library for Health)
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
Horizon Scanning
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
Intute Health & Life Sciences - INTUTE
Medical Services Advisory Committee - MSAC
Minnesota Department of Health – Health Technology Avisory Committee (jusqu'à 2002) - HTAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Royal College of psychiatrists
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
U.S. Preventive services task force
Veterans Affairs Technology Assessment Program

Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA

3 - VEILLE

En complément, une veille a été réalisée jusqu'à août 2011 sur les sites internet énumérés ci-dessus.
Une mise à jour a été effectuée sur la base de donnée *Medline* jusqu'à août 2011.
Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet : *Prescrire, JAMA, New England Journal of Medecine, British Medical Journal, Current Drug and Safety, Expert opinion on drug safety, Pharmacoepidemiology and drug safety, Drug safety, Drug, healthcare and patient safety, Annals of internal medecine.*

Cette veille a permis d'identifier 51 nouvelles références.